

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock  
(Prof. Dr. med. G. Hildebrandt)

**Radiotherapie und Radiochemotherapie bei Patienten mit einem  
Nasopharynxkarzinom und Patienten mit einem sinunasalen Karzinom –  
eine retrospektive Auswertung der Behandlungsjahre 1990 – 2002 an der  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie an der Universität Rostock**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von  
**Anett Pirnasch**  
aus Rostock

2011

urn:nbn:de:gbv:28-diss2011-0203-8

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Fietkau
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig
3. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Kramp

Promotionsarbeit eingereicht am: 28.02.2011

Promotionsverteidigung am: 16.11.2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung und Zielstellung</b>	<b>6</b>
1.1. Einleitung	6-7
1.2. Ursachen	7-8
1.3. Zielstellung	9
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1. Patienten	10-14
2.2. Patientengruppen	15-16
2.3. Therapie	16
2.4. Chemotherapie	17
2.5. Strahlentherapie	17-18
2.6. Nebenwirkungen	18-20
2.7. Remissionsbeurteilung	20
2.8. Methodik und Statistik der Auswertungen	20-21
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1. Ergebnisse der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom	22
3.1.1. Patientenanzahl	22
3.1.2. Geschlechtsverteilung und Patientenalter	22-23
3.1.3. Tumorsymptomatik	23
3.1.4. Tumorstatus	24-26
3.1.5. Histologie	26-28
3.1.6. Therapie	28-30
3.1.7. Gesamtüberleben und Todesursachen	31
3.1.8. Überleben hinsichtlich verschiedener Prognosefaktoren	32
3.1.8.1. Alter und Geschlecht	32-33
3.1.8.2. Krankheitsstadium	33-36
3.1.8.3. Tumorgrading und Tumorhistologie	36-37
3.1.8.4. Schädelbasisinfiltration	38
3.1.8.5. Nikotinabusus	38-39
3.1.8.6. Radiotherapie versus Radiochemotherapie	39-40
3.1.8.7. Tumorart	40
3.1.8.8. Gewichtsverlust vor Therapie	41

3.1.9.	Nebenwirkungen	41
3.1.9.1.	Akute Nebenwirkungen	41-45
3.1.9.2.	Chronische Nebenwirkungen	45-46
3.1.10.	Tumorstatus nach Therapie	46-47
3.1.11.	Rezidivverhalten	48
3.1.12.	Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse	48
3.2.	Ergebnisse der Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen	49
3.2.1.	Patientenanzahl	49
3.2.2.	Geschlechtsverteilung und Patientenalter	49-50
3.2.3.	Tumorsymptomatik	50
3.2.4.	Tumorstatus	51-53
3.2.5.	Histologie	53-54
3.2.6.	Therapie	55-57
3.2.7.	Gesamtüberleben und Todesursachen	57-58
3.2.8.	Überleben hinsichtlich verschiedener Prognosefaktoren	58
3.2.8.1.	Alter und Geschlecht	58-59
3.2.8.2.	Krankheitsstadium	59-61
3.2.8.3.	Tumorgrading und Tumorhistologie	61-62
3.2.8.4.	Nikotinabusus	62
3.2.8.5.	Radiotherapie versus Radiochemotherapie und chirurgischer Versorgung des Primärtumors	63-64
3.2.8.6.	Gewichtsverlust	64
3.2.9.	Nebenwirkungen	65
3.2.9.1.	Akute Nebenwirkungen	65-68
3.2.9.2.	Chronische Nebenwirkungen	68-69
3.2.10.	Tumorstatus nach Therapie	69-70
3.2.11.	Rezidivverhalten	70
3.2.12.	Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse	70
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>71</b>
4.1.	Nasopharynxkarzinome	71
4.1.1.	Patienten- und Tumorcharakteristika	71
4.1.2.	Überlebensdaten	72
4.1.2.1.	Überleben und Radiotherapie	72
4.1.2.2.	Überleben und Chemotherapie	72-73
4.1.3.	Nebenwirkungen	73-77

4.1.4.	Einfluss des Rauchens	77-78
4.1.5.	Prognosefaktoren	78-80
4.1.6.	Aussichten in der Behandlung	80-81
4.2.	Nasennebenhöhlenkarzinome	82
4.2.1.	Patienten- und Tumorcharakteristika	82
4.2.2.	Tumorsymptomatik	82-83
4.2.3.	Therapie	83-84
4.2.4.	Nebenwirkungen	84-85
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>86-88</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>89-101</b>
<b>7.</b>	<b>Thesen</b>	<b>102-103</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>105</b>

# 1. Einleitung und Zielstellung

## 1.1. Einleitung

Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich liegen momentan bei den Männern an siebenter und bei den Frauen sogar erst an 15. Stelle. Nach wie vor verzeichnen in Deutschland das Prostata-, das Bronchial-, die Kolorektalen- und das Mammakarzinom die höchsten Inzidenzen.<sup>53,54</sup>

Nasopharynxkarzinome sind eine rare Tumorentität im Rahmen der Kopf-Hals-Tumore. Sie treten weltweit auf, wobei ein deutliches Ost-Westgefälle zu verzeichnen ist. In Europa und in Nordamerika ist das Nasopharynxkarzinom eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,2 bis 0,8 pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben.<sup>6,55</sup>

In Südostasien und seltener in Alaska, Nordafrika und auf dem indischen Subkontinent ist das Nasopharynxkarzinom ein relativ häufiger Tumor. Eine hohe Inzidenz ist in China, besonders in den südliche Provinzen zu verzeichnen.<sup>72</sup>

Die geschätzte Zahl der Neuerkrankung liegt bei Männern zwei- bis dreimal höher als bei Frauen.<sup>20,22</sup> Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 40 bis 50 Jahren.

Die Nasopharynxkarzinome sind gekennzeichnet durch eine frühe lymphogene Metastasierung (ca. 80,0% bei Erstdiagnose), die als zervikale Lymphknotenmetastasen, seltener submentale, auftreten. Häufig sind die Lymphknotenschwellungen das initiale Symptom der Erkrankung. Weiterhin kennzeichnend für diese Tumorentität ist eine relativ hohe Rate von Fernmetastasen bei Erstdiagnose (ca. 30,0%).<sup>1,2,6,34,41,45</sup>

Aufgrund der Lage des Primärtumors in Schädelbasisnähe und der lokalen Infiltration ist eine primär chirurgische Therapie nur sehr selten indiziert, eine Resektion in sano nur schwer zu erreichen. Genutzt wird die Chirurgie hauptsächlich zur diagnostischen Biopsie als auch zur möglichen Neck dissection. Nach wie vor ist die Radiotherapie die Standardtherapie der Wahl. Bei fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen wird zunehmend die simultane Radiochemotherapie empfohlen.<sup>5,41</sup>

Gegenüber der alleinigen Radiotherapie erreicht man durch eine Kombinationstherapie eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle sowie der Fernmetastasierungsrate.<sup>5,41,83</sup>

Die Nasennebenhöhlenkarzinome sind eine Rarität bei den Kopf-Halstumoren mit einer Häufigkeit von 0,3-1,0% aller Malignome, aber ca. 12,0% aller bösartigen Neubildungen im Kopf-Halsbereich. In Europa und in den USA liegt die Inzidenz von einer Erkrankung pro 100.000 Einwohner, in Japan bei 2,6-3,5/100000 Einwohnern.<sup>92,94,122</sup>

Der Altersgipfel liegt bei 60 bis 70 Jahren, eine eindeutige Geschlechterpräferenz gibt es nicht, Männer erkranken etwas häufiger als Frauen. Kennzeichnend für die Nasennebenhöhlenkarzinome ist ein langes lokal infiltratives Wachstum mit Destruktion der ossären Strukturen und angrenzenden Weichteilen. Eine lymphogene Metastasierung ist bei dieser Tumorart eher selten und liegt bei zehn-15,0%, insbesondere wenn die hinteren Ethmoidalzellen und die Schädelbasis befallen sind. Cervicale

Lymphknotenmetastasen werden bei vier bis 39,0% aller diagnostizierten Nasennebenhöhlenkarzinome gefunden.<sup>49,122</sup>

Sowohl die späte Diagnose aufgrund des unterschiedlichen Erscheinungsbildes mit uncharakteristischen Beschwerden als auch eingeschränkte Therapiemöglichkeiten stellen uns bei der Behandlung vor großen Problemen. Nicht selten versteckt sich hinter den Symptomen einer chronischen Sinusitis ein Nasennebenhöhlenkarzinom.<sup>13</sup>

Die Überlebensprognose ist sehr schlecht, die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 30,0-40,0%. Momentan ist die radikale operative Versorgung die Therapieoption der Wahl. Eine postoperative Radiotherapie ist abhängig vom R-Status (R1/2), Primärtumorstatus (ab pT3) und vom positiven Lymphknotenstatus (pN+). Wenn eine Operation nicht möglich ist, wird eine primäre Radiotherapie angestrebt. Tumore der Keilbeinhöhle werden wie Nasopharynxkarzinome behandelt.<sup>36,102,106</sup>

## 1.2. Ursachen

Die Ursachen für das Nasopharynxkarzinom sind vielfältig und bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Das inhalative Rauchen wird als eine mögliche Ursache gesehen. Dabei enthält der Zigarettenrauch Karzinogene, die ursächlich für eine karzinomatöse Entartung stehen (Nitrosamine, Formaldehyde).<sup>65,85,139,141</sup> Studien haben gezeigt, dass erst langjähriges aktives inhalatives Rauchen das Risiko erhöht, jedoch Passivrauchen in der Kindheit und im Erwachsenenalter kein erhöhtes Erkrankungsrisiko zeigt.<sup>20,22,47,88</sup> Im Gegensatz dazu stellt Alkoholkonsum keinen Risikofaktor für das Entstehen von Nasopharynxkarzinomen dar.<sup>3,22,88,109,141</sup>

Eine wichtige Ursache für das Entstehen von undifferenzierten Nasopharynxkarzinomen spielt das Epstein- Barr- Virus (EBV).<sup>6</sup> Dabei ist die Rolle des EBV genau dokumentiert. Man vermutet, dass das Virus zelleigene epitheliale DNA zur Proliferation und zur Blockade von Apoptosen nutzt, ideale Konditionen zur malignen Umwandlung.<sup>45,110,141</sup> Eine weitere mögliche Ursache sind die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten der westlichen Welt gegenüber Südostasien. In diesen Regionen wird deutlich häufiger Fisch konsumiert, welcher durch Salz haltbar gemacht wurde. Dieser Fisch enthält Nitrosamine, ein anerkanntes Karzinogen.<sup>3,69,73,113</sup> Neben gesalzenem Fisch können auch andere Lebensmittel, wie gesalzene und eingelegte Hühnereier oder fermentierte schwarze Bohnenpaste oder fermentierte Sojabohnenpaste, das Risiko, an einem Nasopharynxkarzinom zu erkranken, erhöhen.<sup>138</sup>

Diskutiert werden des Weiteren Chromosomenveränderungen. Interessant dabei sind spezielle HLA-Antigenprofile mit einer möglichen genetischen Prädisposition.<sup>111</sup> Hildesheim et al. wiesen des Weiteren nach, dass eine langjährige Holzstaubexposition und Formaldehyde das Risiko an einem Nasopharynxkarzinom zu erkranken, erhöhen. Bei Hardell et al. zeigte sich nach einer langjährigen

Arbeit mit Chlorophenol, typisch in der Holzverarbeitenden Industrie, eine signifikante Erhöhung des Risikos an einem Nasopharynxkarzinom zu erkranken.<sup>62,68</sup>

Wie bei den Nasopharynxkarzinomen spielt auch bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen ein langjähriger Nikotinkonsum eine wesentliche Ursache für das Entstehen dieser Malignome. Raucher haben ein zwei- bis dreifach höheres Risiko für sinunasale Karzinome gegenüber Nichtrauchern, unabhängig von einer beruflichen Exposition.<sup>12,38,63</sup> Des Weiteren kann eine chronische, jahrelang bestehende Sinusitis das Risiko, an einem Nasennebenhöhlenkarzinom zu erkranken, auf das zwei- bis dreifache erhöhen.<sup>12</sup> Von bedeutender Rolle für das Entstehen dieser Tumorentitäten ist die berufliche Prädisposition. In Holzverarbeitenden Berufen, der Nickelindustrie, chromsalz-verarbeitende und chromsäure-verarbeitenden Industrie oder auch in Industriezweige, die Formaldehyd nutzen, ist das Karzinomrisiko zum Teil auf das 139-fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.<sup>11,64,87</sup> Ein krebserzeugender Kausalzusammenhang für Nasopharynx- und Nasennebenhöhlenkarzinome ist gesichert und wird als Berufskrankheit anerkannt (BKVO v. 01.04.1988).<sup>68</sup> Auch Holzstäube sind eine mögliche Ursache für das Nasennebenhöhlenkarzinom. Schon 1969 konnte Hadfield den Zusammenhang zwischen Holzarbeitern in der Möbelindustrie und dem sinunasalen Karzinom in England beschreiben.<sup>30,35,60,89,94</sup> Als weiteren prädisponierenden Faktor werden lange bestehende Fisteln oder auch der Konsum von Betelnüssen diskutiert.<sup>38</sup>



### 1.3. Zielstellung

Zum heutigen Zeitpunkt gilt die konventionell fraktionierte Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie als Standardtherapie beim Nasopharynxkarzinom.

Die Wahl der möglichen Therapie maligner Tumore im Nasennebenhöhlenbereich ist bis jetzt noch eine sehr individuelle Entscheidung und Gegenstand vieler Diskussionen.

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse besteht in der Diskussion folgender Fragestellungen:

1. Welche Ergebnisse

- im Gesamtüberleben
  - in der lokalen Kontrolle
  - im krankheitsfreien und fernmetastasenfreien Überleben
- können mit einer alleinigen RT oder RCT erreicht werden?

2. Welcher Zusammenhang besteht in den Überlebenszeiten in Abhängigkeit von

- Alter
- Geschlecht
- Tumorhistologie
- Tumorstadium
- Lymphknotenstatus
- Grading
- Radiotherapie, Radiochemotherapie?

3. Welche therapiebedingten Nebenwirkungen traten auf?

- Gibt es Einschränkungen in der Lebensqualität?

4. Ist ein Vergleich der Daten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock mit der Literatur möglich und sinnvoll?

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patienten

Vom 01.01.1990 bis 31.12.2002 wurden insgesamt 39 Patienten an einem Nasopharynxkarzinom und 17 Patienten an einem Karzinom der Nasennebenhöhlen in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock behandelt.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Erkrankungs- und Therapiedaten anhand der Krankenblätter (aus den Archiven der Klinik und Poliklinik der Strahlentherapie, der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten und der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock). Die einzelnen Daten wurden durch Auswertung der Bestrahlungsprotokolle und durch Auskünfte durch die betreuenden Hausärzte ergänzt. Des Weiteren wurden weiterführende Angaben sowie das genaue Sterbedatum aus dem Tumorzentrum in der Klinik für Strahlentherapie Rostock bezogen.

Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bei allen Patienten bis zu deren Todestag oder bis zum 30.06.2004 und betrug im Median bei den Nasopharynxkarzinomen 34,5 Monate (Spanne: 2-128 Monate) und bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen 25,8 Monate (Spanne: 1-103 Monate).

Die Primärdiagnostik umfasste eine Panendoskopie mit Probenentnahmen sowie eine Computertomographie, wobei die Schädelbasis als auch das gesamte Lymphabflussgebiet mit erfasst wurden. Aufgrund der besseren Beurteilung der lokalen Invasion des Tumors und der Weichteile wurde in vielen Fällen das CT durch ein MRT ergänzt oder die Magnetresonanztomographie als alleinige Diagnostik verwendet. Im Rahmen des weiterführenden Stagings erhielt der Patient eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen, eine Sonographie des Abdomens, Blutuntersuchungen sowie in vielen Fällen auch schon primär eine Skelettszintigraphie.<sup>14,115</sup> Ergänzend wurde eine Sonographie des Halses zur genauen Abklärung des Lymphknotenstatus durchgeführt.<sup>1</sup>

Bei den Nasopharynxkarzinomen existieren mehrere Stadieneinteilungen, wobei die gebräuchlichsten die im asiatischen Raum angewandte Ho-Klassifikation, die Klassifikation der Union Contre Cancer (UICC) von 1992 und die Version des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 1997 sind.

**Tab. 1:** Ho-Klassifikation von 1978

Primärtumor	T1	Tumor beschränkt sich auf den Nasopharynx
-------------	----	---

	T2	Tumorausdehnung in Nasenhöhle, Oropharynx, parapharyngeale Muskulatur oder Nerven kaudal der Schädelbasis
	T3	Tumorausdehnung über T2 hinausgehend:
	T3a	Knocheninfiltration kaudal der Schädelbasis (Sinus sphenoidalis)
	T3b	Schädelbasisinfiltration
	T3c	Hirnnervenbeteiligung
	T3d	Befall der Orbita, Larynx, Hypopharynx, Fossa infratemporalis
Lymphknoten	N0	keine palpablen Lymphknotenvergrößerungen
	N1	Lymphknoten im oberen Hals bis auf Höhe der Prominentia laryngea
	N2	palpable Lymphknoten zwischen Prominentia laryngea und Supragrube
	N3	palpable Lymphknoten in der Supragrube und/oder Hautinfiltration oder Satellitenherde oberhalb der Klavikula
Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
	M1	hämatogene Fernmetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen unterhalb der Klavikula

**Tab. 2:** UICC- Klassifikation von 1992

Primärtumor	T1	Tumor beschränkt sich auf einen Teilbereich des Nasopharynx
	T2	Tumorinfiltration von mehr als einem Teilbereich des Nasopharynx
	T3	Tumorinfiltration der Nasenhaupthöhle und/oder des Oropharynx
	T4	Tumorinfiltration von knöchernen Schädel und/oder Hirnnerven
Lymphknoten	N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen

	N1	Metastase in singulären ipsilateralen Lymphknoten bis zu 3 cm Durchmesser
	N2a	Metastase in singulären ipsilateralen Lymphknoten, >3 cm bis zu 6 cm
	N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten bis zu 6 cm
	N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten bis zu 6 cm
	N3	Lymphknotenmetastase mit mehr als 6 cm Durchmesser
Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Vorhandensein von Fernmetastasen

**Tab. 3:** UICC-Stadien von 2002

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium IIA	T2 N0 M0
Stadium IIB	T1/T2 N1 M0
Stadium III	T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N0-2 M0
Stadium IVA	T4 N0-2 M0
Stadium IVB	Tis/1-4 N3 M0
Stadium IVC	Tis/1-4 N0-3 M1

**Tab. 4:** Einteilung der Nasopharynxkarzinome nach der AJCC- Klassifikation von 1997

Primärtumor	T1	Tumor beschränkt sich auf den Nasopharynx
	T2	Tumorausdehnung auf das Weichgewebe von Oropharynx und/oder Nasenhöhle
	T2a	ohne Infiltration des Parapharyngealraumes
	T2b	mit Infiltration des Parapharyngealraumes
	T3	Tumoreinbruch in knöcherne Strukturen und/oder Nasennebenhöhlen
	T4	Tumorausdehnung nach intrakraniell und/oder Befall von Hirnnerven, der Fossa infratemporalis, Hypopharynx oder Orbita
Lymphknoten	N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen

	N1	unilaterale Lymphknotenmetastasen oberhalb der Supragrube mit einem Durchmesser von bis zu 6 cm
	N2	bilaterale Lymphknotenmetastasen oberhalb der Supragrube mit einem Durchmesser von bis zu 6 cm
	N3	Lymphknotenmetastasen
	N3a	über 6 cm im Durchmesser
	N3b	Ausdehnung in die Supragrube
Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Bei den sinunasalen Karzinomen gibt es bis jetzt keine allgemein akzeptierte Klassifikation. Eine offizielle TNM-Klassifikation existiert momentan nur für Kieferhöhlenmalignome und Malignome im Bereich der Ethmoidalzellen.

**Tab. 5:** TNM-Klassifikation von 2002<sup>126</sup>

*Kieferhöhle*

Primärtumor	T1	auf antrale Schleimhaut begrenzt
	T2	Arrosion der inneren Strukturen, des harten Gaumens oder mittlerer Nasengänge
	T3	Infiltration von Wange, Subkutangewebe, dorsale Kieferhöhlenwand, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa infratemporalis, Fossa pterygopalatina, Sinus ethmoidalis
	T4a	Infiltration des vorderen Inhalts der Orbita, Wangenhaut, Proc. pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Siebbeinzellen oder Frontalhöhle
	T4b	Infiltration von Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven, Nasopharynx, Clivus

*Siebbeinzellen*

Primärtumor	T1	begrenzt auf einen Unterbezirk
	T2	begrenzt auf zwei Unterbezirke oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk des nasoethmoidalen Raumes
	T3	Infiltration der medialen Orbita, Orbitaboden, Kieferhöhlen, harter Gaumen oder Lamina cribrosa
	T4a	Infiltration des vorderen Inhalts der Orbita, Nasen-/Wangenhaut, vordere Schädelgrube, Proc. pterygoideus, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle

	T4b	Infiltration von Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven, Nasopharynx, Clivus - Unterbezirke Siebbeinzellen: rechts und links
Lymphknoten	N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	N1	solitäre ipsilaterale Lymphknotenmetastase bis zu 3 cm
	N2a	ipsilaterale Lymphknotenmetastase über 3 cm bis maximal 6 cm
	N2b	multipel ipsilaterale Lymphknotenmetastasen, keine größer als 6 cm
	N2c	kontralaterale oder bilaterale Lymphknotenmetastasen, keine über 6 cm
	N3	Lymphknotenmetastasen über 6 cm
Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

**Tab. 6:** UICC-Stadien von 2002

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0 bis T3 N1 M0
Stadium IVA	T4 N0-1 M0 oder Tis/T1-4 N2 M0
Stadium IVB	Tis/1-4 N3 M0
Stadium IVC	Tis/1-4 N0-3 M1

Weitere gängige Klassifikationen für Tumore der Nasennebenhöhlen:

- Einteilung nach SeibEAU: Unterteilung des Gesichtsschädels in drei Etagen, wobei die schädelbasisnahe Lokalisation prognostisch ungünstiger ist.
- Klassifikation nach Öhngren: gedachte Grenze durch die Nasenpyramide und äußeren Kieferwinkel
- Unterteilung nach Johns und Kaplan: Berücksichtigung der Infiltration von Schleimhaut, Knochen oder benachbarte Strukturen.

## 2.2. Patientengruppen

Ausgehend von der unterschiedlichen Ausgangssituation bei der Erstvorstellung der Patienten in der Klinik für Strahlentherapie, teilten wir die Patienten in unterschiedliche Gruppen ein.

Eine erste Gruppe von 50 Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, wurde definiert als Primärtumorpatienten. Diese Patienten flossen im Auswertungszeitraum mit ihrem Primum im Nasopharynx oder in den Nasennebenhöhlen als Haupttumormanifestation in die Untersuchung mit ein.

Drei Patienten wurden mit einem Zweittumor im Nasopharynx und im Nasennebenhöhlenbereich zur radiotherapeutischen Behandlung überwiesen, die im Folgenden als Zweittumorpatienten bezeichnet werden. Die Behandlung im Bereich der zusätzlich aufgetretenen Tumore sowohl im Ösophagus als auch im Bereich der Prostata wurde zum Auswertungszeitraum abgelehnt.

Des Weiteren gingen drei Patienten in die Auswertungen ein, die zum Auswertungszeitraum an einem Rezidivtumor erkrankten und als Gruppe der Rezidivtumore in die Auswertung einfließen.

Jede Gruppe wurde abhängig von der Therapie noch in weitere Einzelgruppen unterteilt.

Nasopharynxkarzinome: Gesamtanzahl 39 Patienten

Primärtumorpatienten : 37

- davon zehn Patienten mit alleiniger Radiotherapie
- und 27 Patienten mit Radiochemotherapie

Zweittumorpatienten: zwei (Ösophagus- und Prostatakarzinom, jede Behandlung an dieser Tumorentität wurde von den Patienten abgelehnt)

- davon ein Patient mit alleiniger Radiotherapie
- und ein Patient mit Radiochemotherapie

Rezidivpatienten: keine

Nasennebenhöhlenkarzinome: Gesamtanzahl 17 Patienten

Primärtumorpatienten: 13

- davon vier Patienten mit Operation und Radiotherapie
- zwei Patienten mit alleiniger Radiotherapie
- und sieben Patienten mit Radiochemotherapie

Zweittumorpatienten: ein (Bronchialkarzinom, dieser Tumor wurde R0 rezidiert, vor der Behandlung des Nasennebenhöhlenkarzinoms, der Patient war an diesem Tumor zum Zeitpunkt der Behandlung tumorfrei)

- ein Patient mit Operation und Radiochemotherapie

Rezidivpatienten: drei

- zwei Patienten mit Operation und Radiotherapie
- und ein Patient mit alleiniger Radiotherapie

### 2.3. Therapie

Sowohl beim Nasopharynxkarzinom als auch bei den Nasennebenhöhlintumoren bieten sich eine operative Versorgung, eine Radiotherapie sowie eine Chemotherapie an. Diese Verfahren können einzeln oder in Kombination ihre Anwendung finden. Aufgrund der speziellen anatomischen Lage der Nasopharynxkarzinome, ihre Lage in Schädelbasisnähe, die bei Diagnose häufig schon infiltriert ist, und ihre fortschreitende Ausbreitung per continuitatem ist eine chirurgische Intervention häufig limitiert. Eine Resektion in sano ist selten zu erreichen. Sehr schnell kommt es zur Ausbildung von zervikalen Lymphknoten, die häufig das initiale Symptom bei Diagnosestellung darstellen. Die primär operative Behandlung ist nur bei sehr kleinen umschriebenen Tumoren indiziert.<sup>9,73</sup> Die Rolle einer Neck dissection ist bei fehlender Datenlage bis jetzt noch unklar.

Eine palliative chirurgische Therapie hat nur eine geringe Bedeutung beim Nasopharynxkarzinom. Die operative Versorgung von lokalen Rezidiven oder kleinen Lymphknotenrezidiven kann Patienten angeboten werden.

Bei den Nasennebenhöhlintumoren kann eine primär operative Therapie als Tumorentfernung aber auch zur Reduktion von Tumormassen mit nachfolgender weiterer Radio- als auch Radiochemotherapie durchgeführt werden. In den frühen Stadien ist eine operative Behandlung anzustreben. Dabei kann abhängig von der Primärtumorlokalisation- und der Größe eine partielle- oder komplette Oberkieferresektion, eine Stirnbeinresektion und - eher seltener- aufgrund der sehr großen psychischen Belastung eine Exenteratio orbitae durchgeführt werden. Wegen der nur geringen lymphogenen Metastasierung von vier-39,0% wird nur bei einem Befall von Lymphknoten eine Neck dissection durchgeführt.<sup>15,49,74,79</sup> Eine Indikation zur postoperativen Radiotherapie ist abhängig vom Primärtumorstatus (empfohlen ab pT3), vom postoperativen Nodalstatus (empfohlen bei positivem Lymphknotenbefall) und vom R-Status (empfohlen bei R1/2-Resektionen).



## 2.4. Chemotherapie

Die Chemotherapie stellt sowohl beim Nasopharynxkarzinom als auch beim Nasennebenhöhlenkarzinom einen wesentlichen Bestandteil der Therapie dar. Dabei wird die Chemotherapie vorwiegend simultan zur Radiotherapie eingesetzt. Eine Induktionschemotherapie spielt derzeit keine Rolle. In randomisierten Studien wurde die Rolle der adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter Bestrahlung überprüft. Dabei war das Ziel, mögliche vorhandene Mikrometastasen zu vernichten. Als Substanzen verwendete man Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid. Nach entsprechenden Auswertungen zeigten sich viele Kritikpunkte. Die adjuvante Chemotherapie hat nach momentaner Datenlage keinen Stellenwert.<sup>23</sup>

Zum heutigen Zeitpunkt gilt die Kombination aus konventionell fraktionierter Bestrahlung und simultaner Radiochemotherapie als Standard beim fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom, die lokoregionäre Tumorezidiv- und die Fernmetastasierungsrate konnten reduziert werden.<sup>4,5,83</sup> Als Standardsubstanz wird eine platinhaltige Chemotherapie -vorzugsweise Cisplatin mit seiner radiosensibilisierenden Wirkung- eingesetzt, häufig in Kombination mit 5-Fluoruracil. Der Einsatz einer Polychemotherapie wird bedingt durch Langzeitergebnisse gegenüber einer Monotherapie favorisiert.<sup>5,17,21,41,58</sup>

## 2.5. Strahlentherapie

Das Nasopharynxkarzinom ist ein strahlensensibler Tumor. Durch eine Radiotherapie erreicht man eine exzellente lokoregionäre Tumorkontrolle abhängig von der T- Kategorie.<sup>107,125</sup> Für jeden einzelnen Patienten wurde in Abhängigkeit des Tumorstadiums, der Lymphknoten- als auch der Fernmetastasierung sowie des vorliegenden Karnofsky- Index ein individueller Therapieplan festgelegt.

Nach durchgeführter Bestrahlung des Primärtumorgebietes mit Einschluss der Lymphabflussgebiete erfolgte eine Aufsättigung der Primär- oder ehemaligen Primärtumorregion als so genannte Boostbestrahlung, meistens in gleicher Einzeldosierung und Fraktionierung.

In ausgewählten Fällen kann eine intrakavitäre Brachytherapie als Form der Boostbestrahlung in frühen Tumorstadien genutzt werden, wobei an der Klinik für Strahlentherapie in Rostock kein Patient mit dieser Form der Therapie behandelt wurde. Eine weitere Möglichkeit ist eine intensity- modulated radiation therapy (IMRT). Durch diese - auf das Zielvolumen genau angepasste- Bestrahlung erreicht man eine hohe lokoregionäre Kontrolle mit weniger Nebenwirkungen am Normalgewebe.<sup>6,57,71,95</sup>

Die Bestrahlungsplanung ist ein wichtiger Baustein des gesamten Therapiekonzeptes. Für jeden Patienten erfolgte eine individuelle Planung. Durch eine genaue Planung erreicht man eine möglichst homogene Strahlendosis im Tumorgewebe. Das mitbestrahlte Normalgewebe erhält niedrige Dosen

mit steilem Dosisgradientenabfall, wodurch die Toxizitäten für das Normalgewebe deutlich reduziert werden.

Die Vorbereitung der Patienten umfasste eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung mit Hilfe einer Bestrahlungsplanungscomputertomographie. Die Bestrahlung erfolgte in einer Mehrfeldertechnik. Zum Schutz des strahlenempfindlichen Rückenmarks und zur genauen Feldeingrenzung wurden bei der 3-D-Bestrahlung Multi- Leaf- Kollimatoren eingesetzt.

Eine Aufsättigung im Primärtumorbereich erfolgt als so genannte Boostbestrahlung mit einer Dosis von zehn bis 20 Gy, so dass eine Gesamtherddosis von 70 Gy erreicht wird. Das Bestrahlungsvolumen umfasst bei Nasopharynxkarzinomen die Region des gesamten Nasopharynx, nach kranial mit Einschluss der Schädelbasis, nach ventral die hinteren Siebbeinzellen, das hintere Drittel der Orbita, die hinteren 2 cm der Nasenhaupthöhle sowie das hintere Drittel des Oberkiefers, die kaudale Feldgrenze liegt bei HWK vier. Es erfolgte eine konventionelle Fraktionierung in einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy an fünf Tagen die Woche. Während des Gesamtzeitraumes der Strahlenbehandlung wurden die Patienten mit Masken fixiert, um eine reproduzierbare Lage während jeder Bestrahlung zu gewährleisten. Apparativ wurde mit Linearbeschleunigern und teilweise auch mit Telekobaltgeräten gearbeitet.

Das Zielvolumen bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen umfasst die komplett befallene Nasennebenhöhle. Im Stadium N+ wurde das zugehörige Lymphabflussgebiet mit eingeschlossen.

## 2.6. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen hängen ganz entscheidend von der Strahlendosis ab. Mit zunehmender Strahlendosis steigt die lokoregionäre Tumorkontrolle. Allerdings kann man die Strahlendosis nicht ins Unendliche steigern, da eine hohe Dosis im Tumorgewebe auch einer unverträglich hohen Dosis im Normalgewebe entspricht.<sup>37</sup>

Prinzipiell muss ein Kompromiss zwischen dem Risiko des Auftretens eines lokoregionären Rezidivs und damit der Überlebenswahrscheinlichkeit und den Nebenwirkungen am Normalgewebe und somit der Lebensqualität des Patienten geschlossen werden.<sup>43</sup> Die radiogenen Nebenwirkungen unterteilt man in akute und chronische Nebenwirkungen, wobei die akuten Nebenwirkungen definitionsgemäß alle Reaktionen zwischen dem ersten und dem 90. Tag entsprechen.<sup>31,37</sup>

Akute Strahlenfolgen betreffen das rasch proliferierende Gewebe, wie z.B. Knochenmark, Mund- und Darmschleimhaut als das so genannte Mäusergewebe.

Chronische Strahlenfolgen zeigen sich vor allem in den Stammzellen des spät reagierenden Gewebes, den Fibroblasten und dem Gefäßsystem. Seltene Spätkomplikationen sind eine Osteoradionekrose der Mandibula, eine Retinitis oder auch eine Fibrose mit begleitenden Trismus.<sup>125</sup>

Als akute Nebenwirkung bei einer Bestrahlung im Kopf-Halsbereich tritt die radiogen bedingte Mukositis auf. Sie ist eine häufige Nebenwirkung und in Abhängigkeit von ihrem Auftreten ein möglicher dosislimitierender Faktor. Ursache sind komplexe Prozesse, die sowohl Gefäßreaktionen als auch Veränderungen im Bereich des Epithels mit Zellverlust, Störung der Epithelregeneration und Repopulierungsvorgänge beinhalten. Die akute Mukositis umfasst unter anderem erythematöse Veränderungen bis zu einer massiven konfluierende Mukositis mit pseudomembranösen Fibrinmembranen. Auftretende Schmerzen führen zu einer deutlichen Einschränkung der oralen Nahrungsaufnahme.<sup>21,43,58,100,130</sup> Durch die offenen Schleimhäute kann es zu sekundären Infektionen kommen, die sich sowohl lokal an den Schleimhäuten abspielen können als auch -bedingt durch eine begleitende Leukopenie- sich systemisch manifestieren können.

Bei der chronischen Mukositis kommt es zu einer irreparablen Schädigung der Speicheldrüsen mit nachfolgendem Funktionsverlust. Eine ausgeprägte Xerostomie mit Störungen der Geschmacks- als auch Geruchsqualitäten und damit verbundenen Schäden am Zahnapparat wie Parodontose und Karies treten auf.<sup>123</sup>

Die Radiodermatitis ist eine weitere Nebenwirkung, die von der Einzeldosis, Gesamtdosis der Behandlungszeit und dem Volumen der bestrahlten Hautoberfläche abhängig ist. Ein Erythem tritt nach ca. 20-40 Gy auf. Nach ca. 45 Gy kommt es zu einer trockenen Schuppung der Haut mit einsetzenden Schäden an Talg- und Schweißdrüsen, der Radiodermatitis sicca. Bei zunehmenden Dosen (ca. 60 Gy) kommt es zu einer fortschreitenden Schädigung der Basalzellschicht. Klinisch zeigen sich feuchte Epitheliolysen mit Austreten von Serum an die Hautoberfläche. In Bereichen von 70 Gy zeigen sich teilweise irreparable Gewebsschäden über das Stratum basale hinaus, die auch das subkutane Fettgewebe betreffen können. Es treten Blutungen und Ulzerationen auf, die zu einer sekundären Wundheilung mit nachfolgender Narbenbildung führen können. Eine chronische Radiodermatitis ist gekennzeichnet durch eine Hautatrophie mit Teleangiektasien und begleitenden Pigmentverschiebungen. Eine Verminderung des subkutanen Fettgewebes und Vermehrung von kollagenen Fasern führt zu einer subkutanen Fibrose mit zunehmender Verhärtung und Ödembildung. Insbesondere submental kann man diese Veränderung beobachten, die für den Patienten eine deutliche Einschränkung seiner Lebensqualität bedeutet.

Weitere Nebenwirkungen können im Bereich des hämatopoetischen Systems, des Ösophagus und des Rückenmarks oder im Bereich von Sinneswahrnehmungen wie das Hören auftreten.<sup>58,96</sup>

Durch eine Beschränkung der Gesamtdosis, der Dosis pro Fraktion und der Bestrahlungsvolumina kann man das Auftreten von Strahlennebenwirkungen reduzieren. Durch die Verbesserung der Bestrahlungsplanung in Form von CT- und 3-D-Bestrahlungsplanung erreichen wir eine immer bessere homogene Dosis im Tumorgewebe und einen Schutz des bestrahlten Normalgewebes mit niedriger Dosis und steilem Dosisabfall.<sup>9,71,95</sup>

In unserer Auswertung haben wir die akute Manifestation einer Mukositis, Dermatitis und Ösophagitis untersucht. Als chronische Nebenwirkungen flossen in die Auswertung das Auftreten einer

Strahlendermatitis, Veränderungen im Hören und Sehen, Geschmacks- und Geruchsverlust, Xerostomie, Schluckbeschwerden sowie die Entwicklung eines Lymphödems mit ein.

## 2.7. Remissionsbeurteilung

Zur Beurteilung der Therapieergebnisse wurde der angegebene Tumorstatus bei Abschluss der Therapie und bei der ersten Nachsorgeuntersuchung herangezogen, wobei der in der Regel nach sechs bis acht Wochen wahrgenommen wurde. Die Kriterien für die Tumorprogression- oder Regression wurden der WHO-Einteilung für alle soliden Tumore und malignen Lymphome von 1979 entnommen.

**Tab. 7:** Remissionsstatus nach WHO 1979

Complete Remission (CR)	Objektive Vollremission, vollständiges Verschwinden aller beobachteten Tumormanifestationen ohne das Auftreten neuer Herde für mindestens vier Wochen
Partial Remission (PR)	Objektive Teilremission von 50,0-99,0% für mindestens vier Wochen
No change (NC)	keine Veränderung des Zustandes, stationäres Verhalten des Tumors für mindestens vier Wochen, Verkleinerung <50,0% bzw. Vergrößerung <25,0%
Progressive disease (PD)	Progression des Tumors, Zunahme der Tumorgröße oder bestehender Läsionen >25,0%

## 2.8. Methodik und Statistik

Die komplette Auswertung der Patientencharakteristika erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Dabei wurden die erfassten Daten mit Hilfe der SPSS- Version 15.0 für Windows statistisch bearbeitet.

Die Auswertung der Daten für die Überlebenszeit wurde aufgrund der geringen Fallzahlen nach der Kaplan-Meier-Methode vorgenommen. Die Überlebenszeit bezieht sich auf die Zeitdauer zwischen Diagnosedatum und Ereignis (Tod).

Zum Aufzeigen signifikanter Unterschiede im Überleben hinsichtlich unterschiedlicher Einflussgrößen und Patientengruppen wurde der Log-Rang-Test verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ .

Aufgrund einer zu geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen wurde auf eine multivariate Analyse mit der Cox-Regression verzichtet. Bei Patientenuntergruppen unter 5 Patienten erfolgte keine Angabe von Prozentsätzen, diese kleinen Nebengruppen wurden nur deskriptiv aufgeführt.

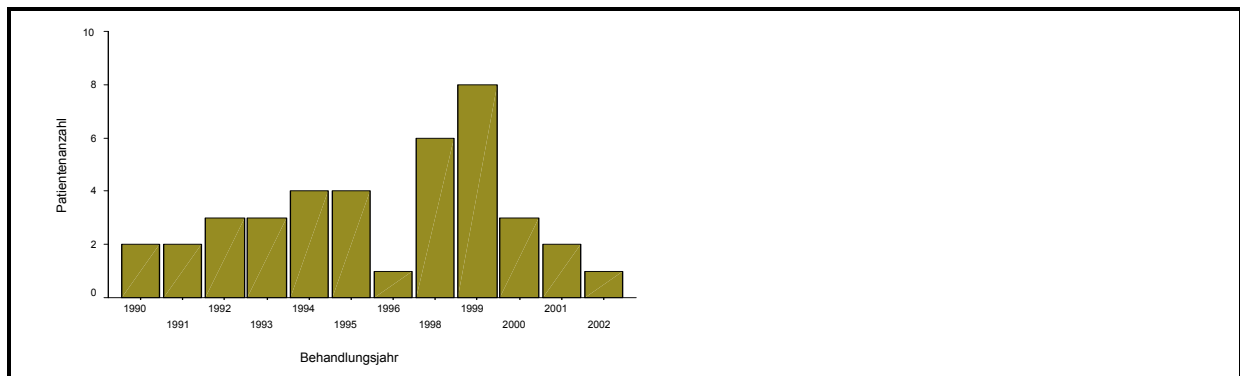
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ergebnisse der Patienten mit Nasopharynxkarzinomen

##### 3.1.1. Patientenanzahl

In der retrospektiven Untersuchung wurden in der Zeit vom 01.01.1990 – 31.12.2002 insgesamt 39 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom an der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock behandelt.

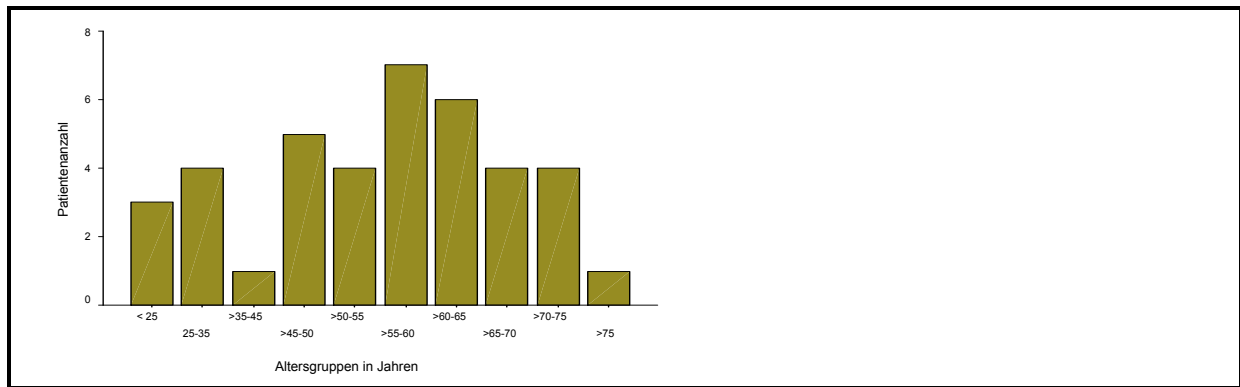
Im Verlauf der Behandlungsjahre zeigt sich ein Anstieg der behandelten Patienten mit einem Maximum im Jahre 1999, danach ist ein Rückgang der Behandlungen zu verzeichnen. Im Jahr 1997 wurde kein Patient an unserer Klinik mit einem Nasopharynxkarzinom behandelt (Abb. 1).



**Abb. 1:** Anzahl der behandelten Patienten in den einzelnen Jahren

##### 3.1.2. Geschlechtsverteilung und Patientenalter

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug bei den Nasopharynxkarzinomen 2,9:1. Dabei konnten wir 29 (74,4%) Männer und zehn (25,6%) Frauen in die Auswertung nehmen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein Großteil der Patienten zwischen 45 und 65 Jahre alt (Abb. 2, Tab. 8). Die Altersverteilung lag bei den Männern bei einem Minimum von 15 Jahren und einem Maximum von 72 Jahren mit einem medianen Alter von 54 Jahren und bei den Frauen von 19 bis 81 Jahren mit einem Median von 56 Jahren (Abb. 2, Tab. 8).



**Abb. 2:** Altersgruppenverteilung aller behandelten Patienten mit Nasopharynxkarzinomen

**Tab. 8:** Geschlechts- und Altersverteilung bei den Nasopharynxkarzinomen

Nasopharynxkarzinome	
n=39 (%)	
<b>Geschlecht</b>	
männlich (%)	29/39 (74,4)
weiblich (%)	10/39 (25,6)
<b>Alter</b>	
Median	55 Jahre
Range	15-81 Jahre

### 3.1.3. Tumorsymptomatik

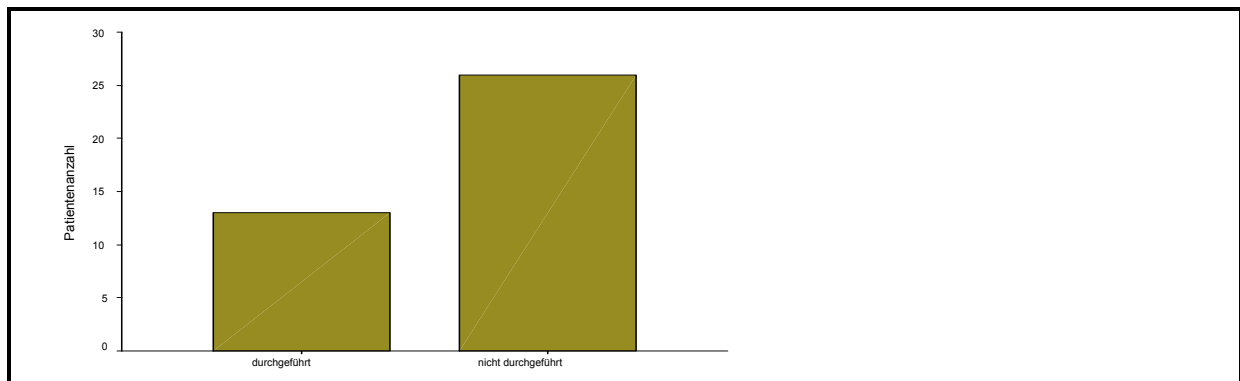
Der häufigste Grund einer ärztlichen Vorstellung der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom war die Abklärung einer cervicalen Lymphknotenschwellung. 23 (59,0%) Patienten suchten aus diesem Grund den Arzt auf.

Auch ein Hörverlust trat häufig auf. Dabei beklagten zwölf (30,8%) Patienten eine Hörminderung rechts und elf (28,2%) Patienten eine Einschränkung des Hörens linksseitig. Von 13 (33,2%) Patienten wurden Kopfschmerzen angegeben, gefolgt von zwölf (30,8%) Patienten mit einer zunehmenden Verstopfung der Nase. Sieben (17,9%) Patienten stellten sich mit Schluckbeschwerden beim Arzt vor. Bei sechs (15,4%) Patienten trat eine Epistaxis auf.

Einen Gewichtsverlust bemerkten 15 (38,5%) Patienten. Dabei hatten 12 (30,8%) Patienten einen Gewichtsverlust von weniger als 10,0% des Körpergewichts.

### 3.1.4. Tumorstatus

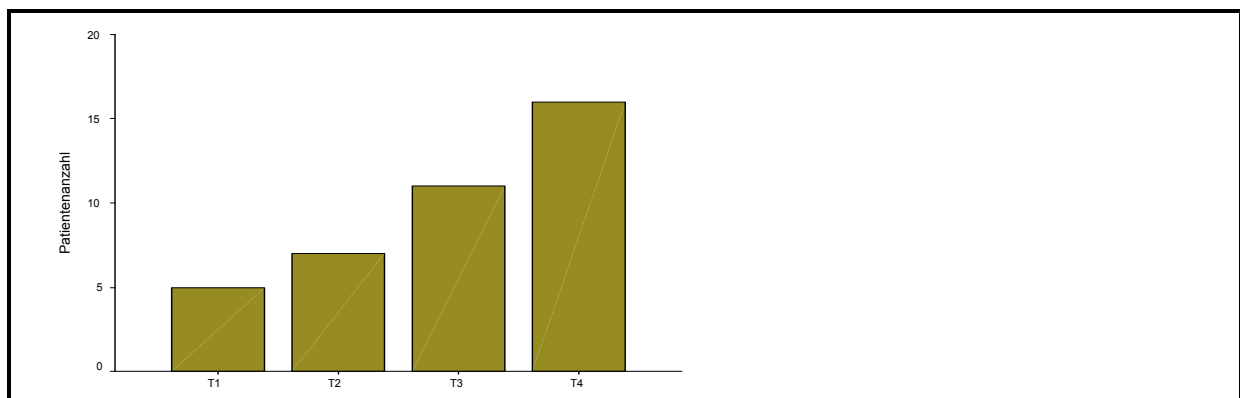
Von allen 39 Patienten die wir im angegebenen Zeitraum behandelten, wurde nur in einem Fall eine Operation im Sinne einer palliativen Tumorverkleinerung durchgeführt. Alle anderen 38 Patienten erhielten keine operative Versorgung ihres Nasopharynxkarzinoms. Vor Beginn der Behandlung in unserer Klinik erfolgte bei 13 Patienten (33,3%) eine Neck dissection, diese wurde in vier (4/39) Fällen links und bei einem Patienten (1/39) rechts durchgeführt. Acht Patienten (20,5%) erhielten eine beidseitige Neck dissection (Abb. 3).



**Abb. 3:** Anzahl der durchgeführten Neck dissection vor einer Radiotherapie

### Tumorstadium , - Sitz und Tumorgrading

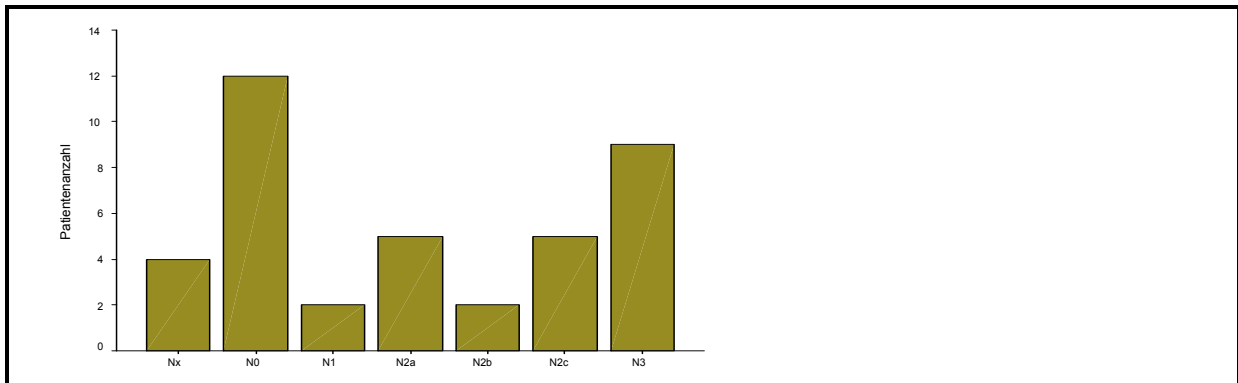
Bei 16 Patienten (41,0%) war der Tumor auf der rechten Seite lokalisiert, linksseitig befand sich der Tumor bei 12 Patienten (30,8%). Ein beidseitiger Tumorbefall trat bei acht Patienten (20,5%) auf. Bei drei/39 der ausgewerteten Patienten war der genaue Tumorsitz nicht bekannt. Nur fünf Patienten (12,8%) wurden mit einem T1-Tumor behandelt. Sieben Patienten (17,9%) hatten einen T2-Tumor. Es überwogen die höhergradigen Tumorstadien. 11 Patienten (28,2%) hatten einen T3-Tumor und 16 Patienten (41,0%) einen T4-Tumor (Abb. 4, Tab. 9).



**Abb. 4:** T-Stadium der behandelten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom

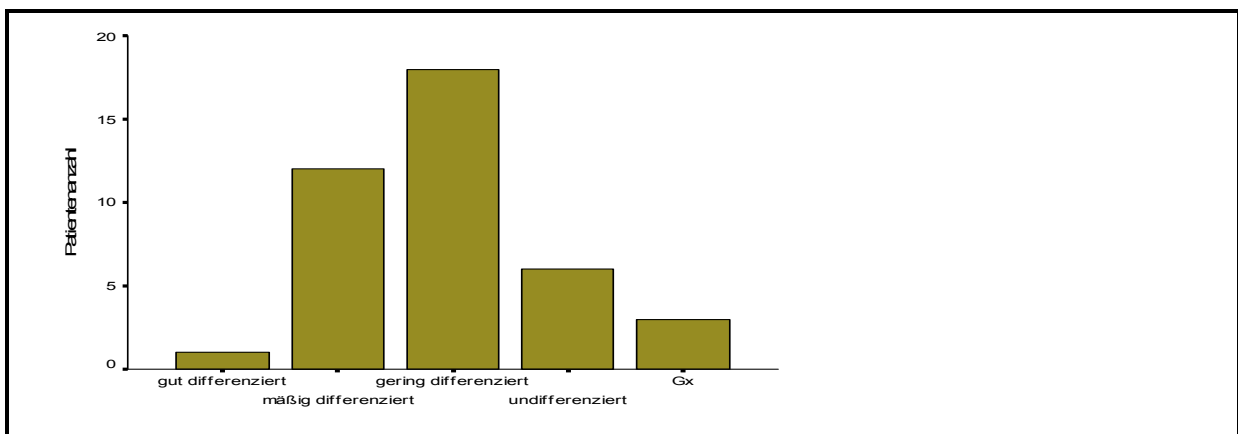


Bei zwei/39 Patienten war ein Lymphknoten (N1) befallen. Bei fünf Patienten (12,8%) zeigte sich ein singulärer ipsilateraler Lymphknotenbefall (entsprechend N2a). Ein N2b-Stadium lag bei zwei/39 Patienten vor. Bei fünf Patienten (12,8%) waren bilaterale oder kontralaterale Lymphknoten (entsprechend N2c) befallen. Neun Patienten (23,1%) hatten einen Lymphknotenbefall mit einem Durchmesser mehr als 6 cm, welches ein N3-Stadium entspricht. Insgesamt zwölf Patienten (30,8%) hatten einen unauffälligen Lymphknotenstatus. Bei vier Patienten (4/39) war der Lymphknotenstatus unklar (Abb. 5, Tab. 9).



**Abb. 5:** N-Stadium der behandelten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom

Die histopathologischen Auswertungen zeigten ein Überwiegen der gering differenzierten G3-Tumore mit 43,6% aller Patienten, einen mäßig differenzierten G2-Tumor hatten 30,8% der Patienten. Bei 15,4% der Patienten ergab sich ein undifferenzierter Malignitätsgrad, nur ein Patient hatte ein G1-Tumor. Bei drei Patienten wurde der Malignitätsgrad nicht bestimmt (Gx), (Abb. 6, Tab. 9).



**Abb. 6:** Histopathologischer Malignitätsgrad der behandelten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom

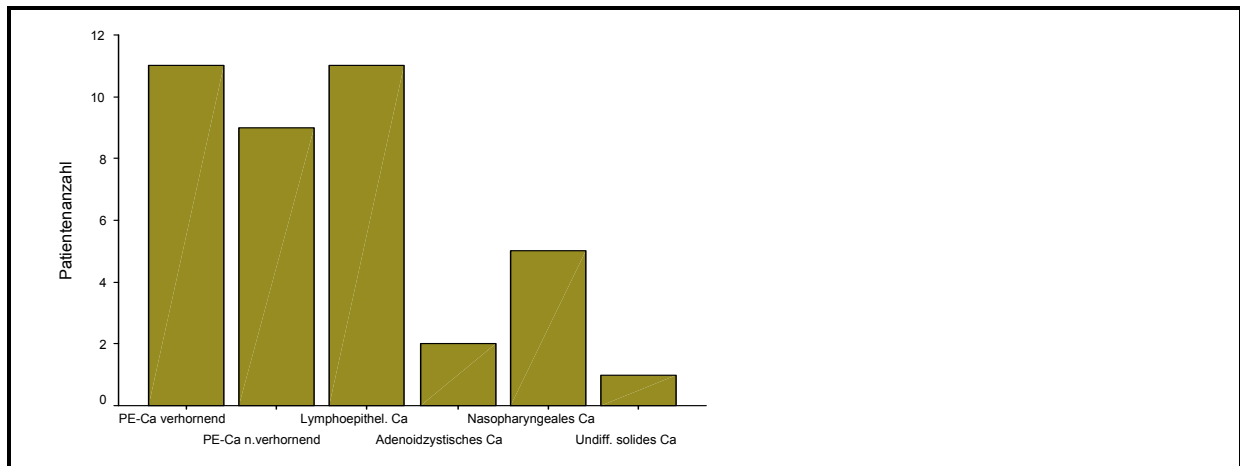
**Tab. 9:** Tumorspezifische Charakteristika der behandelten Nasopharynxkarzinome

Tumorcharakteristika		Patienten	
		n=39	%
T-Kategorie	T1	5/39	12,8
	T2	7/39	17,9
	T3	11/39	28,2
	T4	16/39	41,0
N-Kategorie	N0	12/39	30,8
	N1	2/39	2/39
	N2a	5/39	12,8
	N2b	2/39	2/39
	N2c	5/39	12,8
	N3	9/39	23,1
	Nx	4/39	4/39
Grading	G1	1/39	1/39
	G2	12/39	30,8
	G3	17/39	43,6
	G4	6/39	15,4
	Gx	3/39	3/39
Tumorsitz	rechts	16/39	41,0
	links	12/39	30,8
	beidseitig	8/39	20,5
	nicht bekannt	3/39	3/39

### 3.1.5. Histologie der behandelten Nasopharynxkarzinome

Die histologische Aufarbeitung des entnommenen Gewebes ergab bei 20 Patienten (51,3%) ein Plattenepithelkarzinom, wobei sich in elf dieser Fälle (28,2%) ein verhornendes und in neun Proben (23,1%) ein nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom zeigte. Bei elf Patienten (28,2%) konnte in der feingeweblichen Untersuchung ein lymphoepitheliales Karzinom festgestellt werden. Die weiteren Untersuchungen ergaben fünf (12,8%) nasopharyngeale Karzinome, zwei (2/39) adenoidzystische Karzinome und ein (1/39) undifferenziertes Karzinom (Abb. 7).

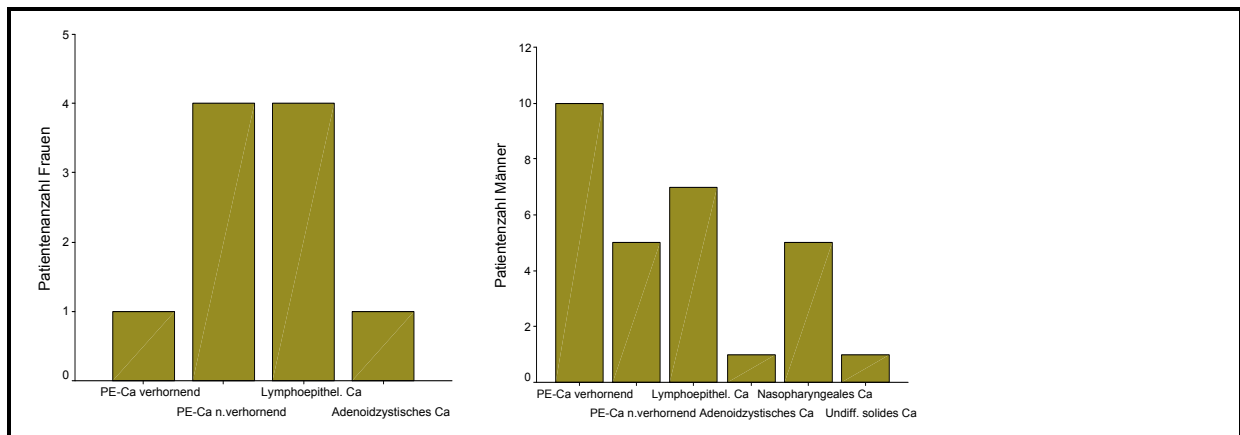
Aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtete ich bei den drei letztgenannten histologischen Untergruppen auf Überlebenskurven (Abb. 7, Tab. 10).



**Abb. 7:** Histologische Klassifikation aller Nasopharynxkarzinome

Bei den männlichen Patienten ergaben 51,9% der histologischen Aufarbeitung ein Plattenepithelkarzinom, sieben Patienten hatten ein lymphoepitheliales Karzinom. Eine eher seltene histologische Entität waren die nasopharyngealen Tumore mit fünf Fällen. Die undifferenziert soliden Karzinome und die adenoidzystischen Karzinome waren mit jeweils einem Patient eine Rarität.

Bei den weiblichen Patienten des Kollektives fand sich in 50,0% der Fälle ein Plattenepithelkarzinom. Bei vier Patientinnen wurde ein lymphoepitheliales Karzinom diagnostiziert. Nur eine Patientin hatte ein adenoidzystisches Karzinom in der feingeweblichen Auswertung (Abb. 8, Tab. 10).



**Abb. 8:** Histologische Klassifikation bei Frauen und Männer

**Tab. 10:** Histologische Einteilungen

<b>Histologie</b>	<b>Patienten</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
	<b>n=39</b>	<b>n=29</b>	<b>n=10</b>
PE-Ca verhornend	11/39 (28,2%)	10/29 (34,5%)	1/10 (1/10)
PE-Ca n. verhornend	9/39 (23,1%)	5/29 (17,2%)	4/10 (4/10)
Lymphoepitheliales Karzinom	11/39 (28,2%)	7/29 (24,1%)	4/10 (4/10)
Nasopharyngeales Ca	5/39 (12,8%)	5/29 (17,2%)	0
Adenoidzystisches Ca	2/39 (2/39)	1/29 (1/29)	1/10 (1/10)
Undiff. Solides Ca	1/39 (1/39)	1/29 (1/29)	0

### 3.1.6. Therapie der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom

#### *Chemotherapie*

Von den 39 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom erhielten elf (28,2%) Patienten eine alleinige Radiotherapie. Bei 28 (71,8%) Patienten wurde eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. Bei einem Patienten (1/39) wurde eine Operation im Sinne einer palliativen Tumorverkleinerung durchgeführt, gefolgt von einer Radiochemotherapie. 27 Patienten erhielten eine definitive Radiochemotherapie ohne vorherige operative Versorgung des Primärtumors. Von den 28 (71,8%) Patienten mit begleitender Chemotherapie erhielten 14 (35,9%) Patienten eine Polychemotherapie, bei neun (23,1%) Patienten wurde eine Monotherapie appliziert. Fünf (12,8%) bekamen ihre Chemotherapie nicht in der Strahlenklinik Rostock, auswertbare Daten standen nicht zur Verfügung. Als Chemotherapie wurden während der kombinierten Radiochemotherapie nachfolgende Schemata appliziert:

- Zehn (25,6%) Patienten erhielten eine intravenöse 5-Fluoruracilinfusion in Kombination mit Cisplatin.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgte bei drei (3/28) Patienten die Gabe von Carboplatin anstelle von Cisplatin.
- Ein (1/28) Patient erhielt die Kombination von Carboplatin mit Adriamycin.
- Bedingt durch diverse Nebenerkrankungen (insbesondere kardialer und nephrotischer Genese) wurde bei neun (23,1%) Patienten eine Monotherapie mit Carboplatin durchgeführt (Tab. 11).

Überwiegend wurden zwei bis vier Zyklen appliziert.

Bei 19 (48,7%) Patienten konnte die volle geplante Dosis der Chemotherapie appliziert werden. Drei (3/28) Patienten wurden aufgrund von Allgemeinzustandsverschlechterung, kardialer Problematik oder auftretenden Infektionen nur 50,0% der angestrebten Chemotherapiedosis appliziert.

Sechs (15,4%) Patienten erhielten nach Beendigung der Radiotherapie eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie. Im ersten Kurs der adjuvanten Chemotherapie erhielten sechs (15,4%) Patienten 5-FU jeweils in Kombination bei vier (10,3%) Patienten mit Cisplatin und wegen reduzierter Nierenfunktion bei zwei (2/6) Patienten mit Carboplatin. Der 2. Kurs der Erhaltungskemotherapie wurde nur bei fünf (12,8%) Patienten durchgeführt. Bei jeweils vier (10,3%) der Patienten wurde 5- FU/Cisplatin und bei einem (1/5) Patient wurde 5-FU/ Carboplatin appliziert.

### *Radiotherapie*

Bei 33 (84,6%) der Patienten der Strahlenklinik Rostock erfolgte eine konventionell fraktionierte Bestrahlung in einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy an fünf Tagen die Woche. Eine Einzeldosis von 1,5 Gy wurde bei fünf (12,8%) Patienten genutzt. Die Gesamtdosen zeigten eine große Spannweite von 4,5 bis 70,5 Gy.

Ein Patient (1/39) wurde hypofraktioniert bestrahlt in einer Einzeldosis von 3,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30,0 Gy.

Anschließend erfolgte bei 20 (51,3%) Patienten eine kleinvolumige Aufsättigung der Primärtumorregion als Boostbestrahlung auf das Tumoralter in einer Gesamtdosis von 9,0 bis 27,0 Gy (Tab. 11) . Bei vier (10,3%) Patienten wurde die Bestrahlung abgebrochen. Hauptsächliche Ursachen waren eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und ausgeprägte Schluckbeschwerden.

**Tab. 11:** Therapiespezifische Charakteristika aller behandelten Nasopharynxkarzinomen: RT+CT

<b>Radiotherapie</b>	<b>Patienten</b>	
	<b>n=39</b>	<b>%</b>
Radiotherapie	11/39	28,2
Radiochemotherapie	28/39	71,8
Bestrahlungsgerät		
Telekobalt	19/39	48,7
Beschleuniger	20/39	51,3
Boost	20/39	51,3
Kein Boost	19/39	48,7

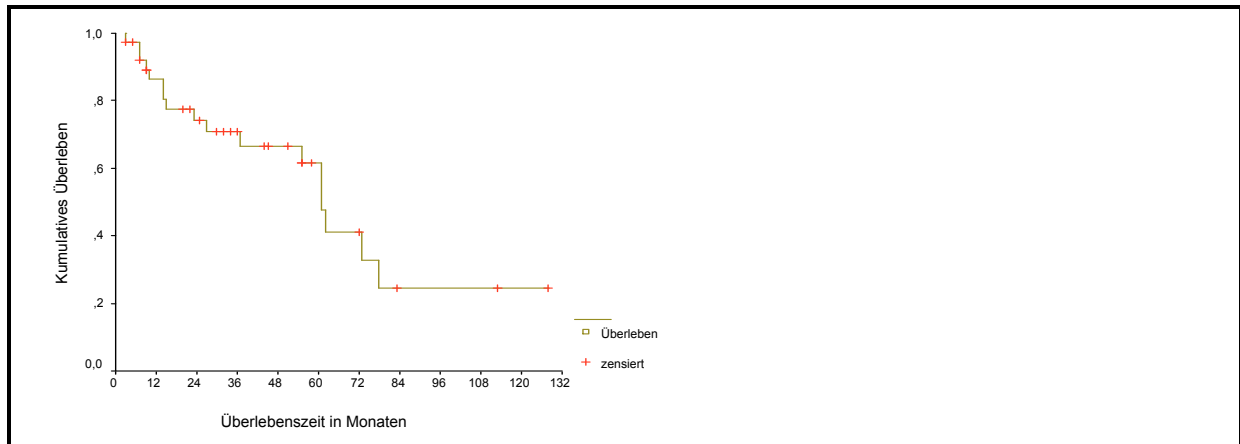
<b>Radiotherapie</b>	<b>Bestrahlungsdosis</b>	<b>Patientenanzahl</b>
	<b>in Gy</b>	<b>n=39 (%)</b>
RT-Einzeldosis	1,8 bis 2,0	33 (84,6)
RT-Einzeldosis	1,5	5 (12,8)
RT-Einzeldosis	3,0	1/39
RT-Gesamtdosis	4,5 bis 70,5	
Boostdosis	9- 27,0	20 (51,3)

<b>Chemotherapie</b>	<b>Patienten</b>	
	<b>n=28</b>	<b>%</b>
5-FU/Cisplatin	10/28	25,6
5-FU/Carboplatin	3/28	3/28
Carboplatin	9/28	23,1
Carboplatin/Adriamycin	1/28	1/28
Chemotherapie unbekannt	5/28	12,8

### 3.1.7. Gesamtüberleben Patientenkollektiv und Todesursachen

Von den 39 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom, die wir vom 01.01.1990-31.12.2002 behandelten, lebten am Ende der Nachbeobachtungszeit 22 Patienten (Abb. 9, Tab. 12). Die mediane Überlebenszeit betrug 61,0 Monate.



**Abb. 9:** Überlebenszeiten des Gesamtkollektives

13 Patienten waren an ihrem Nasopharynxkarzinom verstorben und vier Patienten verstarben interkurrent. Dabei verstarben drei Patienten an kardiopulmonalem Kreislaufversagen und ein Patient in Folge einer akuten Hirnblutung (Tab. 12). Ein Patient verstarb drei Monate nach Therapie, sieben Patienten sieben bis 15 Monate nach Therapieende, drei Patienten 23 bis 37 Monate und sechs Patienten 55 bis 78 Monate nach Beendigung ihrer Therapie.

**Tab. 12:** Todesursachen der behandelten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom

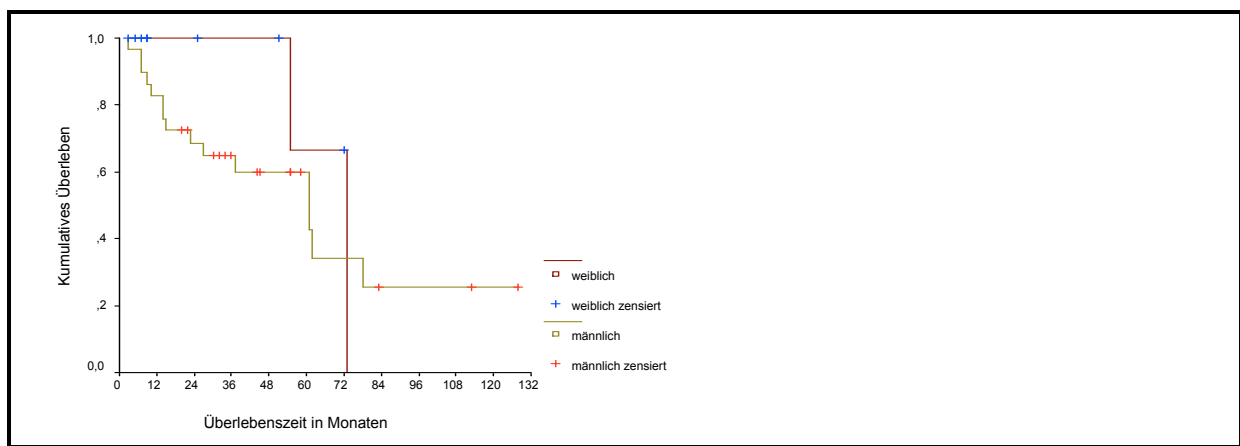
Todesursache	Patienten	
	n=39	%
Tumorbedingt	13	33,3
Interkurrent	4	4/39
→ Kardiopulmonales Kreislaufversagen	3	3/39
→ Hirnblutung	1	1/39
<b>Lebend</b>	<b>22</b>	<b>56,4</b>

### 3.1.8. Überleben hinsichtlich verschiedener Prognosefaktoren

Die nachfolgenden Untersuchungen hinsichtlich des Überlebens im Zusammenhang mit unterschiedlichen Prognosefaktoren beziehen sich auf 39 Patienten.

#### 3.1.8.1. Alter und Geschlecht

Bei dem Vergleich der Überlebensraten zwischen den einzelnen Geschlechtern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, ( $p=0,38$ ), (Abb. 10, Tab. 13).



**Abb. 10:** Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

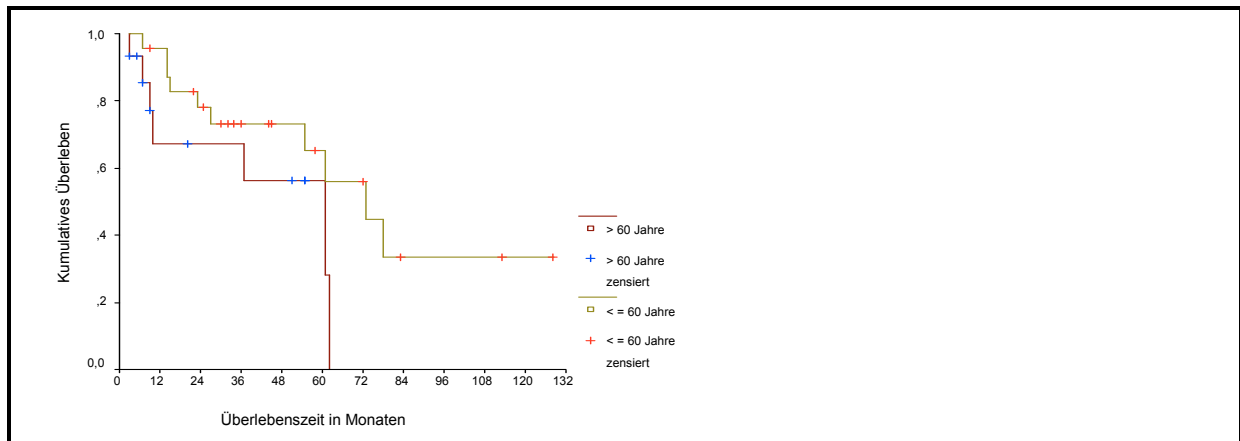
**Tab. 13:** Überlebenszeit von Männern und Frauen

Geschlecht	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
weiblich	10	73,0	0,38
männlich	29	61,0	

\* keine Signifikanz zwischen den Geschlechtern ( $p > 0,05$ )

Im Vergleich der Überlebenszeiten von den über 60-jährigen Patienten mit den Patienten unter oder gleich 60 Jahre zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben ( $p=0,09$ ). Dabei betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten unter gleich 60 Jahre 73,0 Monate im Gegensatz zu den über Sechzigjährigen mit einer medianen Überlebenszeit von 61,0 Monaten (Abb. 11, Tab. 14).





**Abb. 11:** Überleben der Patienten unter oder gleich 60 Jahre im Vergleich zu den Patienten über 60 Jahren

**Tab. 14:** Überlebenszeit der Patienten unter oder gleich 60 Jahre im Vergleich zu Patienten über 60 Jahren

Alter	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
<= 60 Jahre	24	73,0	0,09
> 60 Jahre	15	61,0	

\* keine Signifikanz zwischen den Altersgruppen ( $p > 0,05$ )

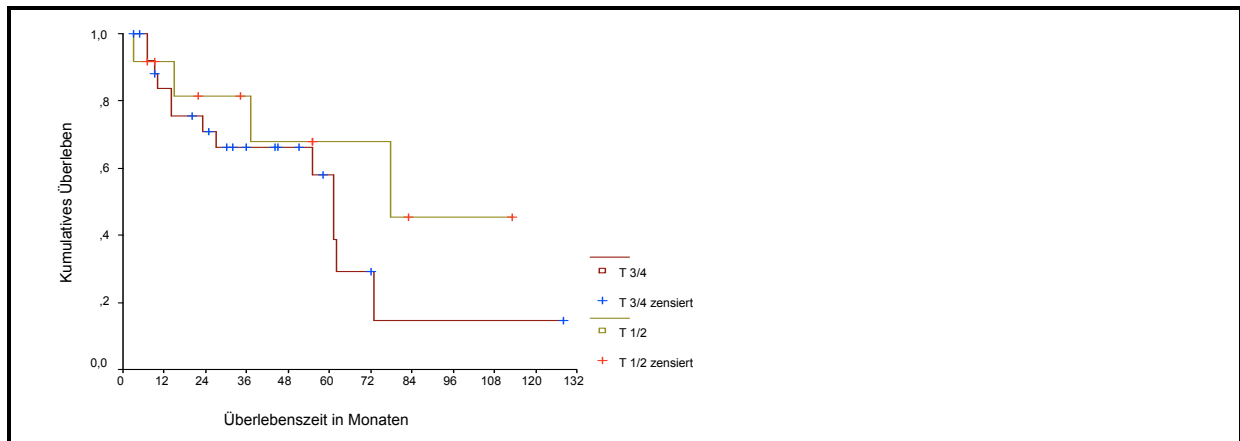
### 3.1.8.2. Krankheitsstadium

#### Pathologische T-Kategorie

Fünf Patienten (12,8%) wurden mit einem T1-Tumor behandelt. Sieben Patienten (17,9%) hatten einen T2- Tumor. Es überwogen die höhergradigen Tumorstadien mit 11 Patienten (28,2%) mit einem T3- Tumor und 16 Patienten (41,0%) mit einem T4-Tumor. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen fassten wir die frühen Tumorstadien mit T1 und T2 in einer Gruppe zusammen und verglichen sie mit der Gruppe der T3- und T4- Tumore.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zwischen den einzelnen Tumorstadien ( $p=0,23$ ). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem T3/4-Tumor betrug 61,0 Monate.

Die Patienten mit den T1/2- Tumoren hatten eine mediane Überlebenszeit von 78,0 Monaten (Abb. 12, Tab. 15).



**Abb. 12:** Überleben der behandelten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom bezüglich des T-Stadiums

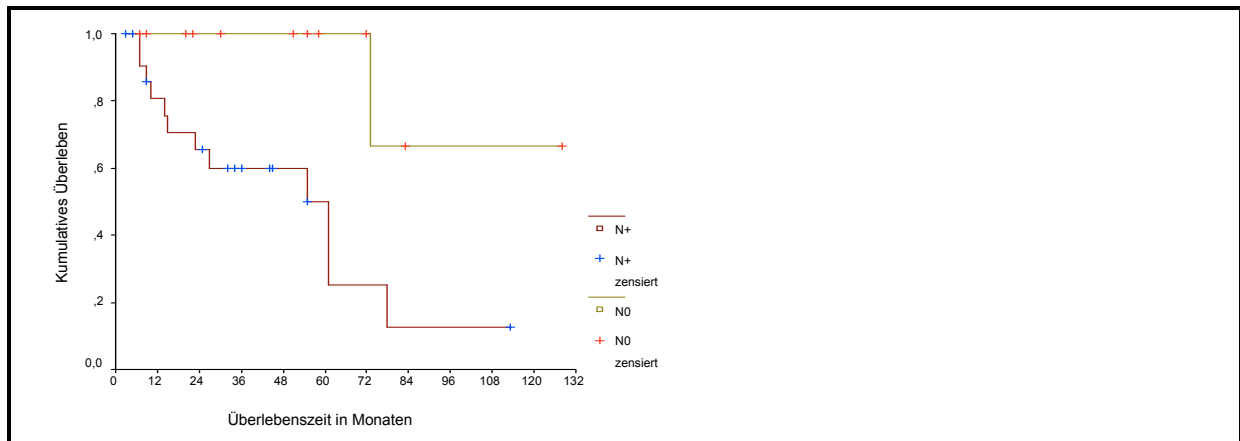
**Tab. 15:** Überlebenszeiten hinsichtlich der T-Kategorie

T- Kategorie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
T1/2	12	78,0	0,23
T3/4	27	61,0	

\* keine Signifikanz zwischen T1/2 vs. T3/4 ( $p > 0,05$ )

### Pathologischer Lymphknotenstatus

Die Auswertung der medianen Überlebenszeiten erfolgte aufgrund der geringen Fallzahlen in den Subgruppen als großer Vergleich zwischen unauffälligen Lymphknotenstatus (N0) versus befallene Lymphknoten (N+). In der Gruppe der Patienten mit einem N0- Status verstarb nach 73 Monate ein Patient, alle anderen Patienten lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit einem positiven Nodalstatus betrug 61 Monate. Es zeigt sich ein hoch signifikanter Vorteil der Patientengruppe ohne Lymphknotenbefall gegenüber einem N+-Stadium mit  $p=0,0081$  (Abb. 13, Tab. 16). Bei vier Patienten konnte der Lymphknotenstatus aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden.



**Abb. 13:** Überleben der Patienten mit Nasopharynxkarzinome hinsichtlich des Nodalstatus

**Tab. 16:** Überlebenszeiten hinsichtlich des Lymphknotenstatus

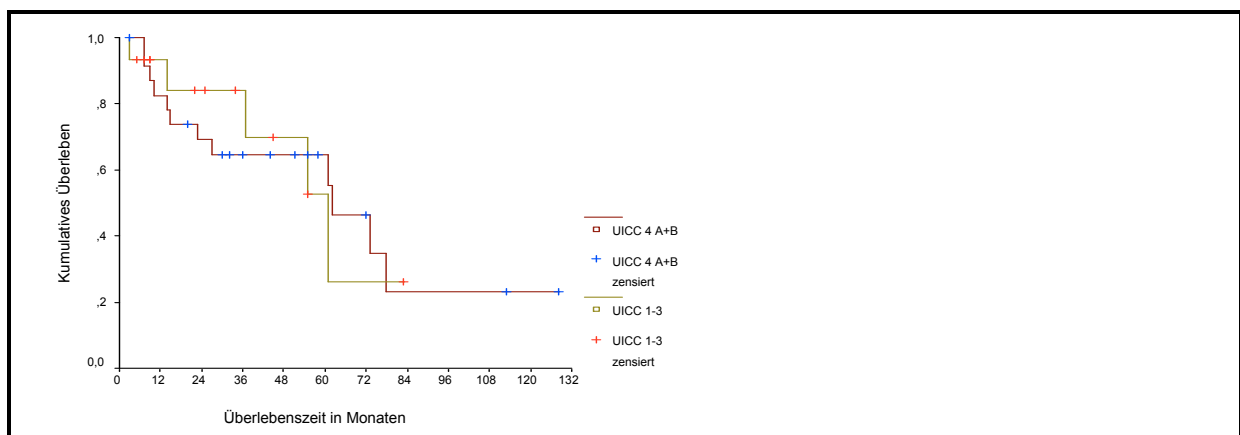
N- Status	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert
	n=39**	in Monaten	
N0	12	*	0,0081
N+	23	61,0	

\* ein Patient verstorben nach 73,0 Monaten, 11 Patienten lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit

\*\* vier Patienten aufgrund fehlender Daten nicht auswertbar

### UICC-Stadien-Einteilung

Für die einzelnen Gruppen T1 N0 (UICC- Stadium I), T2 N0-1 (UICC- Stadium II), T1-3 N0-3 (UICC- Stadium III), T4 N0-2 (UICC- Stadien IVA) und T1-4 N3 (UICC- Stadium IVB) ergeben sich unterschiedliche nicht signifikante Überlebenszeiten mit  $p=0,92$  (Abb. 14, Tab. 17).



**Abb. 14:** Überleben der Patienten mit Nasopharynxkarzinome hinsichtlich des UICC- Stadiums

**Tab. 17:** Überlebenszeiten hinsichtlich des UICC- Stadiums

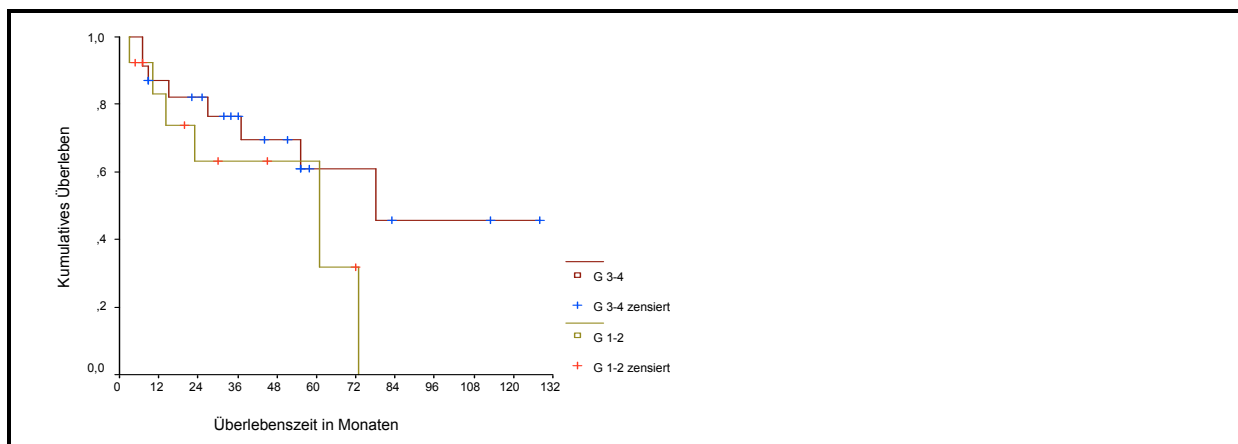
UICC- Stadium	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
UICC I-III	15	61,0	0,92
UICC IV A+B	24	62,0	

\* keine Signifikanz in den einzelnen Gruppen ( $p > 0,05$ )

### 3.1.8.3. Tumorgrading und Tumorhistologie

#### *Tumorgrading*

Die histopathologischen Auswertungen zeigten ein Überwiegen der G3/4-Tumore mit 63,9% aller Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 78,0 Monate. In der Patientengruppe mit einem G1/2- Tumor betrug die mediane Überlebenszeit 61,0 Monate. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p=0,19$ ). Bei drei Patienten wurde der Malignitätsgrad nicht bestimmt (Abb. 15, Tab. 18).

**Abb. 15:** Überlebenszeiten bezüglich des Tumorgradings**Tab. 18:** Überlebenszeiten hinsichtlich des Gradings

Grading	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39**	in Monaten	
G1/2	13	61,0	0,19
G3/4	23	78,0	

\* keine Signifikanz zwischen den einzelnen Tumorgradings ( $p > 0,05$ )

\*\* bei drei Patienten fehlende Daten

## Tumorhistologie

Beim Vergleich der Überlebenszeit hinsichtlich der Tumorhistologien zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ). Bei den 20 Patienten (51,3%) mit einem Plattenepithelkarzinom zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 55,0 Monate. Die elf Patienten (28,2%) mit einem lymphoepithelialen Karzinom überlebten im Median 18 Monate länger. Bei den behandelten fünf (12,8%) Patienten mit einem nasopharyngealen Karzinom lebten drei Patienten zum Ende der Nachbeobachtungszeit, ein (1/39) Patient verstarb nach 14, ein anderer (1/39) Patient verstarb nach 27 Monaten. Ein (1/39) Patient mit einem adenoidzystischen Karzinom verstarb 62 Monate nach Diagnosestellung, der andere (1/39) Patient mit dieser Tumorhistologie lebte zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Nach 78 Monaten verstarb der behandelte Patient (1/39), bei welchem ein undifferenziertes Karzinom festgestellt wurde. Aufgrund der geringen Fallzahlen verzichteten wir bei den beiden letztgenannten histologischen Untergruppen auf Überlebenskurven (Abb. 16, Tab. 19).

**Tab. 19:** Überlebenszeiten hinsichtlich der Tumorhistologie

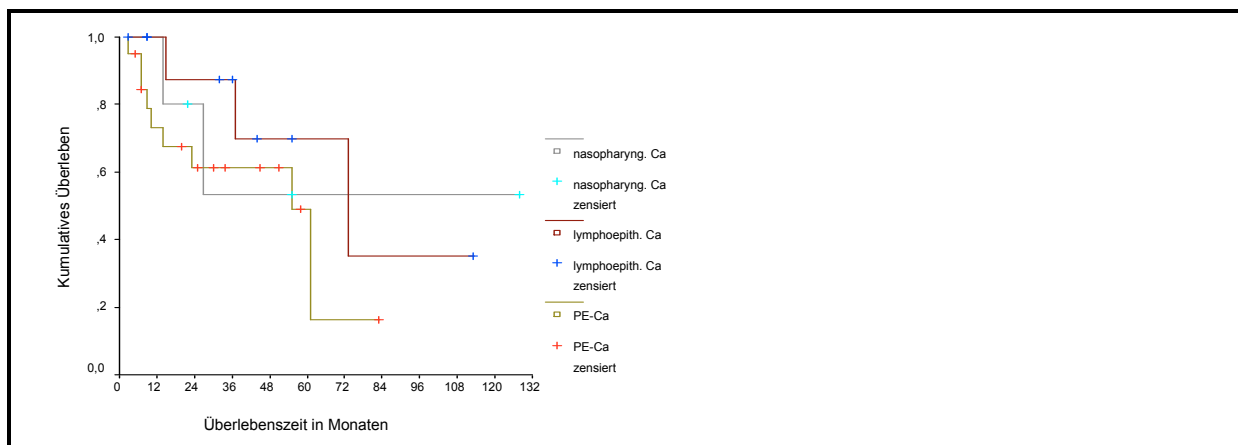
Histologie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
PE-Ca	20	55,0	
Lymphoepitheliales Karzinom	11	73,0	
Nasopharyngeales Ca	5	**	
Adenoidzystisches Ca	2	***	
Undiff. solides Ca	1	****	

\* keine Signifikanz zwischen den einzelnen Histologien ( $p > 0,05$ )

\*\* ein (1/39) Patient verstarb nach 14, ein anderer (1/39) Patient verstarb nach 27 Monaten, drei Patienten lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit

\*\*\* ein (1/39) Patient mit einem adenoidzystischen Karzinom verstarb 62 Monate nach Diagnosestellung, der andere (1/39) Patient mit dieser Tumorhistologie lebte zum Ende der Nachbeobachtungszeit

\*\*\*\* nach 78 Monate verstarb der Patient (1/39)

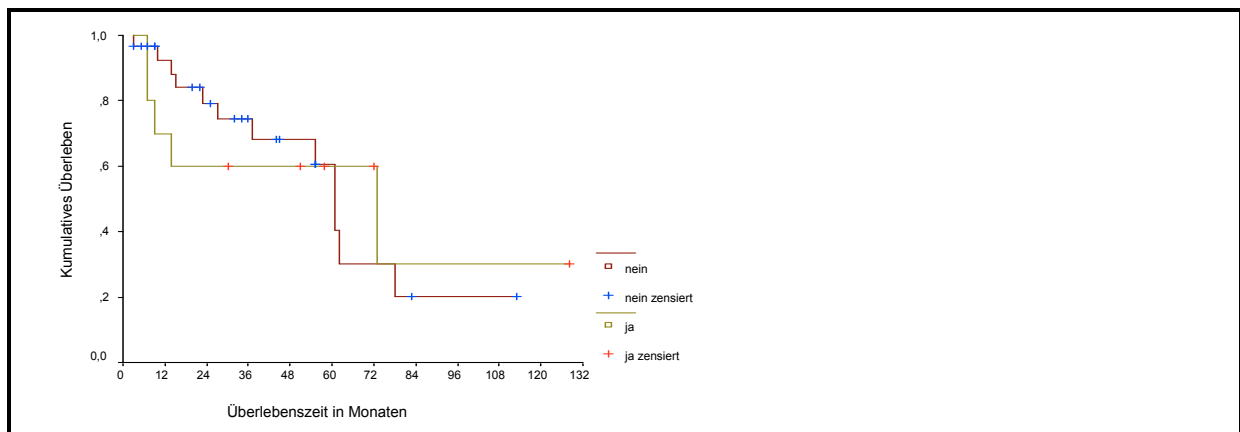


**Abb. 16:** Überlebenszeiten bezüglich der Tumorhistologie

\* aufgrund der geringen Fallzahlen werden keine Überlebenskurven der Patienten mit adenoidzystischen Karzinomen und dem undifferenzierten Karzinom dargestellt

### 3.1.8.4. Schädelbasisinfiltration

Bei zehn (25,6%) Patienten lag bei Erstdiagnose eine Schädelbasisinfiltration vor. Diese Patientengruppe überlebte im Median 73 Monate. Die 29 (74,4%) Patienten ohne eine Schädelbasisinfiltration hatten eine mediane Überlebenszeit von 61 Monate. Signifikante Unterschiede bestanden nicht ( $p=0,94$ ), (Abb. 17, Tab. 20).



**Abb. 17:** Überlebenszeiten bezüglich der Schädelbasisinfiltration

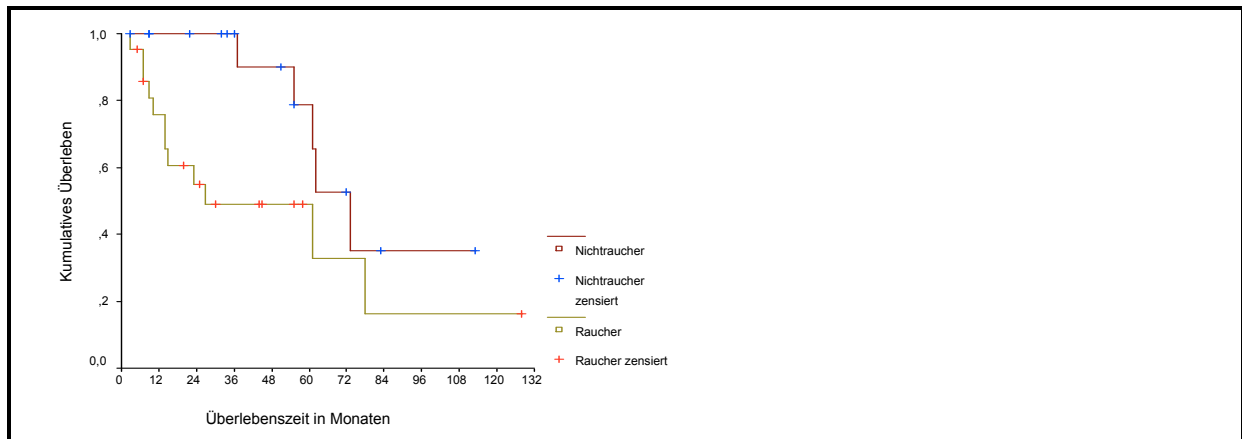
**Tab. 20:** Überlebenszeiten hinsichtlich der Schädelbasisinfiltration

Schädelbasisinfiltration	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
ja	10	73,0	0,94
nein	29	61,0	

\* keine Signifikanz zwischen vorhandener und nicht vorhandener Schädelbasisinfiltration ( $p > 0,05$ )

### 3.1.8.5. Nikotinabusus

Beim Vergleich der medianen Überlebenszeiten zwischen den behandelten Rauchern (22 Patienten, 56,4%) und Nichtrauchern (17 Patienten, 43,6%) zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit. Die Raucher überlebten im Median 27 Monate, die Nichtraucher hatten eine mediane Überlebenszeit von 73 Monaten ( $p=0,034$ ), (Abb. 18, Tab. 21).



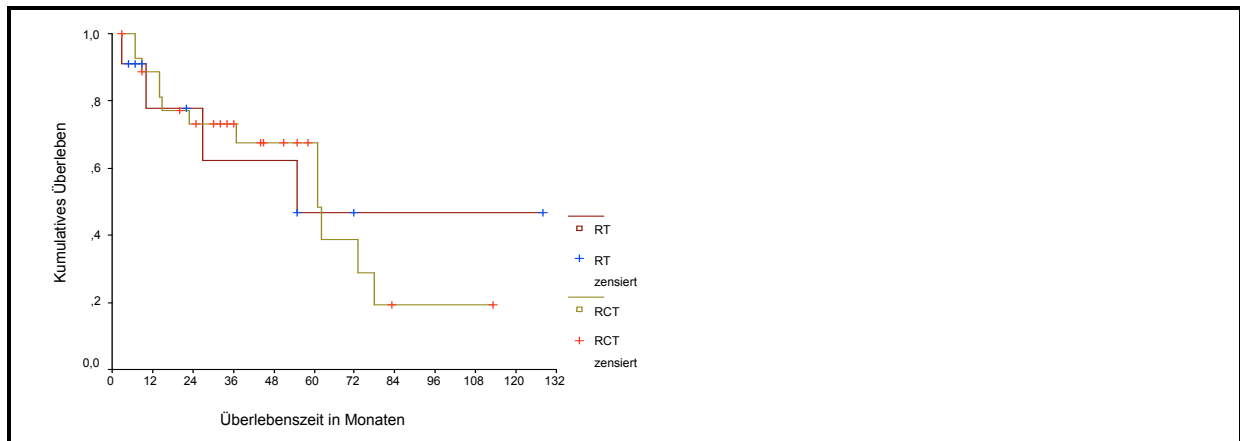
**Abb. 18:** Vergleich der Überlebenszeiten der behandelten Patienten mit Nikotinabusus und ohne Nikotinabusus

**Tab. 21:** Überlebenszeit von Rauchern und Nichtrauchern

	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert
	n=39	in Monaten	
Raucher	22	27,0	0,034
Nichtraucher	17	73,0	

### 3.1.8.6. Einfluss von alleiniger Radiotherapie versus Radiochemotherapie auf das Gesamtüberleben

Hinsichtlich der Überlebenszeit wurde als möglicher Einflussfaktor die zusätzliche Gabe einer begleitenden Chemotherapie im Gegensatz zu einer alleinigen Bestrahlung untersucht. Die Gabe einer begleitenden Chemotherapie hatte keinen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,97$ ). 28 (71,8%) Patienten erhielten zur Bestrahlung eine Chemotherapie. Sie überlebten im Median 61 Monate. Die mediane Überlebenszeit der 11 (28,2%) Patienten mit alleiniger Radiotherapie betrug 55 Monate (Abb. 19, Tab. 22).



**Abb. 19:** Überlebenszeit alleinige Bestrahlung versus Radiochemotherapie

**Tab. 22:** Überlebenszeit alleinige Bestrahlung versus Radiochemotherapie

Therapie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
RCT	28	61,0	0,97
RT	11	55,0	

\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )

### 3.1.8.7. Überleben und Tumorart

Patienten, die im Rahmen der Primärtherapie behandelt wurden, hatten eine deutlich verlängerte Überlebenszeit, als die Patienten in der Gruppe der Zweittumorpatienten (ein Patient mit einem Ösophaguskarzinom, ein Patient mit einem Prostatakarzinom). Die mediane Überlebenszeit in der Gruppe der Primärtumorpatienten (37 Patienten, 94,9%) betrug 62 Monate. Die beiden Patienten (2/39), die zusätzlich zu ihrem Nasopharynxkarzinom einen Zweittumor besaßen, waren zum Beobachtungsende verstorben (nach zehn bzw. 14 Monaten), (Tab. 23).

**Tab. 23:** Überlebenszeit der behandelten Patienten bezüglich ihrer Tumorart

Therapie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=39	in Monaten	
Primärtumorpatienten	37	62,0	**
Zweittumorpatienten	2	**	

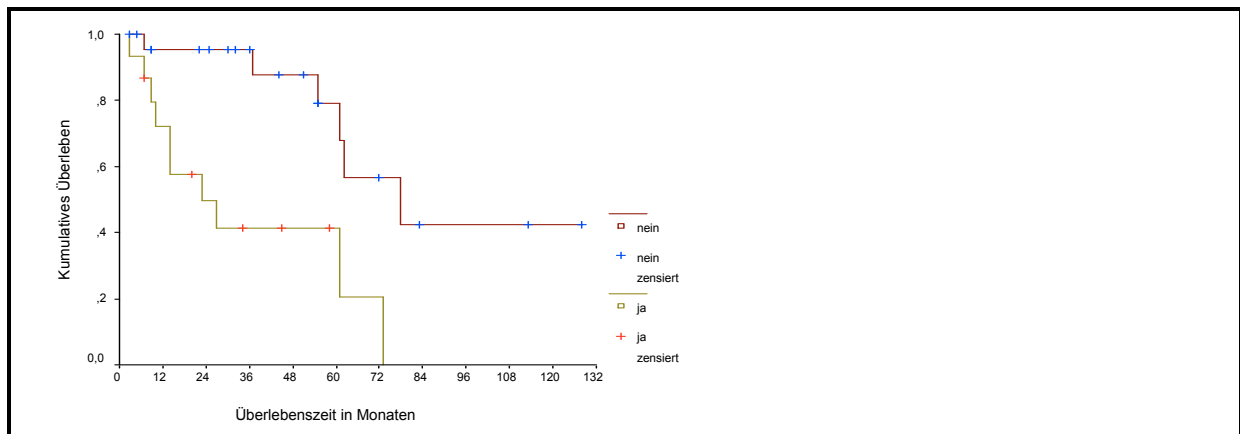
\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )

\*\* ein Patient verstarb nach zehn, der andere Patient nach 14 Monate



### 3.1.8.8. Einfluss von Gewichtsverlust vor Therapie auf das Gesamtüberleben

Beim Vergleich der medianen Überlebenszeiten hinsichtlich des angegebenen Gewichtsverlusts vor Therapie, zeigte sich eine deutlich längere Überlebenszeit der Patienten (23 Patienten, 59,0%), die vor Therapiebeginn keinen Gewichtsverlust angaben. Sie überlebten im Median 78 Monate. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten mit aufgeführtem Gewichtsverlust (15 Patienten, 38,5%) vor durchgeführter Therapie eine mediane Überlebenszeit von 23 Monate. Die Unterschiede waren hoch signifikant mit  $p=0,0013$  (Abb. 20, Tab. 24).



**Abb. 20:** Überlebenszeit der behandelten Patienten hinsichtlich des angegebenen Gewichtsverlust vor Therapiebeginn

**Tab. 24:** Überlebenszeit in Abhängigkeit eines angegebenen Gewichtsverlustes vor Therapie

Gewichtsverlust	Patienten*	Mediane Überlebenszeit	p-Wert
	n=39	in Monaten	
ja	15	23,0	0,0013
nein	23	78,0	

\* 1 Patient mit fehlenden Angaben

### 3.1.9. Nebenwirkungen

#### 3.1.9.1. Akute Nebenwirkungen

Bei den hämatologischen Nebenwirkungen fanden sich bei nur drei Patienten (3/39)  $^{\circ}3$ -Toxizitäten. Diese betrafen die Leukozyten- und Thrombozytenreihe).  $^{\circ}4$ -Toxizitäten traten bei den hämatologischen Nebenwirkungen nicht auf (Tab. 25). Nichthämatologische Nebenwirkungen betrafen vor allendingen die Haut und die Schleimhäute. Dabei kam es zu Veränderungen im Bereich der Mundschleimhaut und der angrenzenden Schleimhäute in der Speiseröhre. Zusätzlich traten bei

den behandelten Patienten veränderte Geschmacksempfindungen sowie Geruchseinschränkungen auf. Insgesamt fanden sich in 25 Fällen °3 Toxizitäten. Sechs (15,4%) Patienten entwickelten eine Mukositis °3, sechs (15,4%) Patienten eine Ösophagitis °3, fünf (12,8%) Patienten eine Dermatitis °3. Sechs (15,4%) Patienten berichteten über einen Geschmacksverlust °3. Ein Patient (1/39) bemerkte eine ausgeprägte Mundtrockenheit °3 und ein Patient (1/39) eine veränderte Speichelbildung °3 (Tab. 26).

**Tab. 25:** Hämatologische Nebenwirkungen der behandelten Patienten mit Nasopharynxkarzinom

	Grad (nach CTC) n=39				
	0	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hämoglobin	23 (59,0)	7 (17,9)	9 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leukozyten	33 (84,6)	1 (1/39)	4 (10,3)	1 (1/39)	0 (0,0)
Thrombozyten	34 (87,2)	1 (1/39)	2 (2/39)	2 (2/39)	0 (0,0)

**Tab. 26:** Nichthämatologische Nebenwirkungen der behandelten Patienten mit Nasopharynxkarzinom

	Grad (nach CTC) n=39				
	0	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mukositis	4 (4/39)	15 (38,5)	14 (35,9)	6 (15,4)	0 (0,0)
Veränderter Speichel	23 (59,0)	4 (4/39)	11 (28,2)	1 (1/39)	0 (0,0)
Xerostomie	20 (51,3)	2 (2/39)	16 (41,0)	1 (1/39)	0 (0,0)
Geschmacksverlust	17 (43,6)	3 (3/39)	13 (33,3)	6 (15,4)	0 (0,0)
Geruchsverlust	37 (94,9)	1 (1/39)	1 (1/39)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ösophagitis	14 (35,9)	4 (4/39)	15 (38,5)	6 (15,4)	0 (0,0)
Dermatitis	2 (2/39)	11 (28,2)	21 (53,8)	5 (12,8)	0 (0,0)

### *Abhängigkeit der akuten Nebenwirkungen von unterschiedlichen Parametern*

Beim Vergleich der aufgetretenen Nebenwirkungen hinsichtlich des Geschlechts zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Patienten. Eine Mukositis °3 trat bei 4 von 29 Männern auf, bei den Frauen waren es 2 von 10. Ebenso zeigte der Vergleich der aufgetretenen Mukositiden in Gegenüberstellung mit der Altersgruppe über 60 Jahre mit der Gruppe unter oder gleich 60 Jahre keinen wesentlichen Unterschied. Die Mukositisrate war unabhängig von Alkoholkonsum. Wird der Nikotinkonsum in Bezug zur Mukositisrate verglichen, zeigt sich eine

signifikant stärker ausgeprägte Mukositis bei den behandelten Patienten mit Nikotinabusus gegenüber den Nichtrauchern ( $p=0,023$ ). Die einzelnen Altersgruppen waren unabhängig von einer auftretenden Mukositis (Tab. 27).

**Tab. 27:** Abhängigkeit der Mukositisrate von Geschlecht, Altersgruppen, Nikotinabusus, Alkoholabusus

		Patienten	Mukositis °0-2	Mukositis °3	p-Wert
		n=39	n (%)	n (%)	
Geschlecht	männlich	29	25 (86,2)	4 (4/29)	0,490
	weiblich	10	8 (80,0)	2 (2/10)	
Altersgruppe	< = 60 Jahre	24	21 (87,5)	3 (3/24)	0,421
	> 60 Jahre	15	12 (80,0)	3 (3/15)	
Altersgruppe	< 25-35 Jahre	7	5 (71,4)	2 (2/7)	0,442
	> 35-60 Jahre	17	16 (94,1)	1 (1/17)	
	> 60-75 Jahre	14	11 (78,6)	3 (3/14)	
	> 75 Jahre	1	1 (1/1)	0	
Nikotin	ja	22	16 (72,7)	6 (27,3)	0,023
	nein	17	17 (100,0)	0	
Alkohol	ja	16	12 (75,0)	4 (4/16)	0,174
	nein	23	21 (91,3)	2 (2/23)	

Bei den Auswertungen der auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich der Patienten, die eine begleitende Chemotherapie bekommen haben und den Patienten mit alleiniger Bestrahlung zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Xerostomie, Mukositis, Geschmacks- und Geruchsveränderungen. Auch das Auftreten einer Dermatitis und eine mögliche veränderte Speichelbildung waren unabhängig von einer zusätzlichen Chemotherapiegabe (Tab. 28).

**Tab. 28:** Abhängigkeit von Xerostomie, Geschmacks- und Geruchsverlust, Radiodermatitis, Mukositis, veränderte Speichelbildung von einer zusätzlichen Chemotherapiegabe

		Patienten n=39	Xerostomie °0-2 n (%)	Xerostomie °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	28	27 (96,4)	1 (1/28)	0,718
	nein	11	11 (100,0)	0	

		Patienten n=39	Geschmacksverlust °0-2 n (%)	Geschmacksverlust °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	28	25 (89,3)	3 (3/28)	0,208
	nein	11	8 (72,7)	3 (3/11)	

		Patienten n=39	Geruchsverlust °0-2 n (%)	Geruchsverlust °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	28	28 (100,0)	0	
	nein	11	11 (100,0)	0	

		Patienten n=39	Akute Radiodermatitis °0-2 n (%)	Akute Radiodermatitis °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	28	25 (89,3)	3 (3/28)	0,438
	nein	11	9 (81,8)	2 (2/11)	

		Patienten n=39	Mukositis °0-2 n (%)	Mukositis °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	28	24 (85,7)	4 (4/28)	0,553
	nein	11	9 (81,8)	2 (2/11)	

		Patienten n=39	Veränderter Speichel °0-2 n (%)	Veränderter Speichel °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	28	27 (96,4)	1 (1/28)	0,718
	nein	11	11 (100,0)	0	

### *Abhängigkeit der Mukositis, Xerostomie und Dermatitis vom T- und N-Stadium*

Das Auftreten einer Mukositis °3 zeigte sich abhängig vom T-Stadium. Bei den Patienten mit einem T3/4-Tumor entwickelten im Verlauf der Behandlung fünf (18,5%) Patienten eine Mukositis CTC °3. In den unteren T-Stadien (T1, T2) trat bei einem Patienten (1/39) eine Mukositis CTC °3 auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p=0,388$ ). Von allen behandelten Tumorstadien klagte nur ein Patient (1/39) mit einem T4-Tumor über eine deutliche Mundtrockenheit CTC °3 ( $p=0,692$ ). Des Weiteren zeigte sich bei fünf (18,5%) Patienten mit einem T3/4-Tumor eine Dermatitis CTC °3, eine Signifikanz bestand mit  $p=0,140$  nicht.

In den unterschiedlichen Lymphknotenstadien zeigte sich keine Signifikanz beim Auftreten einer Mukositis ( $p=0,329$ ), Xerostomie ( $p=0,657$ ) und Dermatitis ( $p=0,431$ ). Drei (3/12) Patienten mit einem N0-Stadium und drei (3/23) Patienten in einem N+- Stadium entwickelten eine Mukositis CTC °3. Eine Xerostomie CTC °3 zeigte sich bei einem (1/23) Patienten mit einem N+- Stadium. Eine akute Radiodermatitis CTC °3 wurde bei insgesamt fünf Patienten beobachtet. Ein (1/12) Patient in einem N0-Stadium und vier (4/23) Patienten in einem N+- Stadium.

### **3.1.9.2. Chronische Nebenwirkungen**

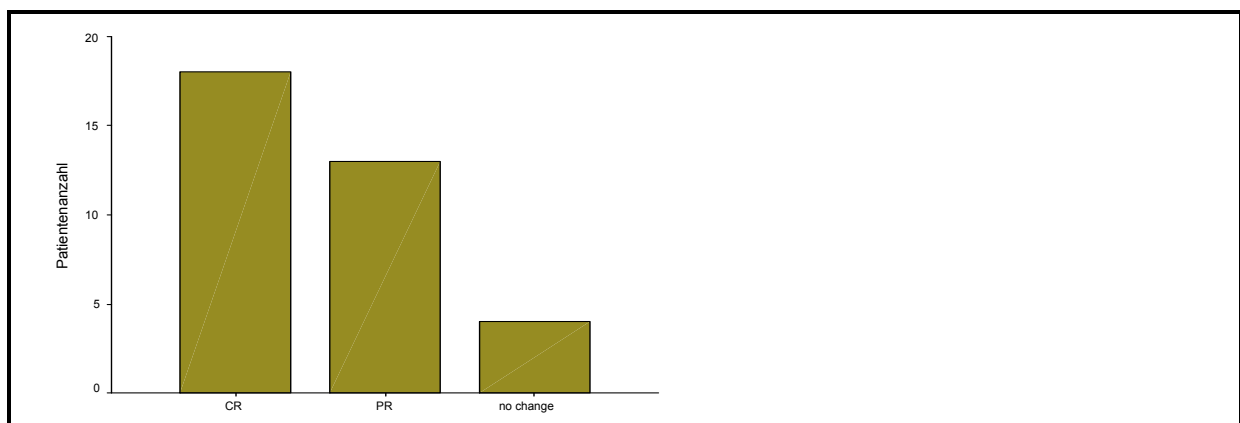
Bei allen 39 Patienten war eine Aussage über spät aufgetretene Nebenwirkungen möglich. Die chronischen Nebenwirkungen betrafen vorrangig die Haut und die Schleimhäute. Über eine Mundtrockenheit berichteten 23 (59,0%) Patienten. Zusätzlich bemerkten acht (20,5%) Patienten Schluckbeschwerden. Bei 14 (35,9%) Patienten kam es nach durchgeführter Therapie zu langfristigen Einschränkungen im Geschmack. Spätnebenwirkungen im Bereich der Haut in Form einer chronischen Radiodermatitis zeigten sich bei 17 (43,6%) Patienten. Zehn (25,6%) Patienten entwickelten ein chronisches Lymphödem, welches besonders submental, aber auch cervical und seltener im Wangenbereich auftrat. Eine Kieferklemme trat bei vier (4/39) Patienten auf (Tab. 29).

**Tab. 29:** Spätnebenwirkungen der behandelten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom

Spätnebenwirkungen		Patienten
		n=39 (%)
Chronische Dermatitis		17 (43,6)
	°1	13 (33,3)
	°2	3 (3/39)
	°3	1 (1/39)
Mundtrockenheit		23 (59,0)
	°1	6 (15,4)
Schluckbeschwerden	°2	17 (43,6)
		8 (20,5)
Geschmacksverlust	°1	3 (3/39)
	°2	5 (12,8)
		14 (35,9)
Lymphödem	°1	5 (12,8)
	°2	7 (17,9)
	°3	2 (2/39)
Kieferklemme		10 (25,6)
		4 (4/39)

### 3.1.10. Tumorstatus nach Therapie

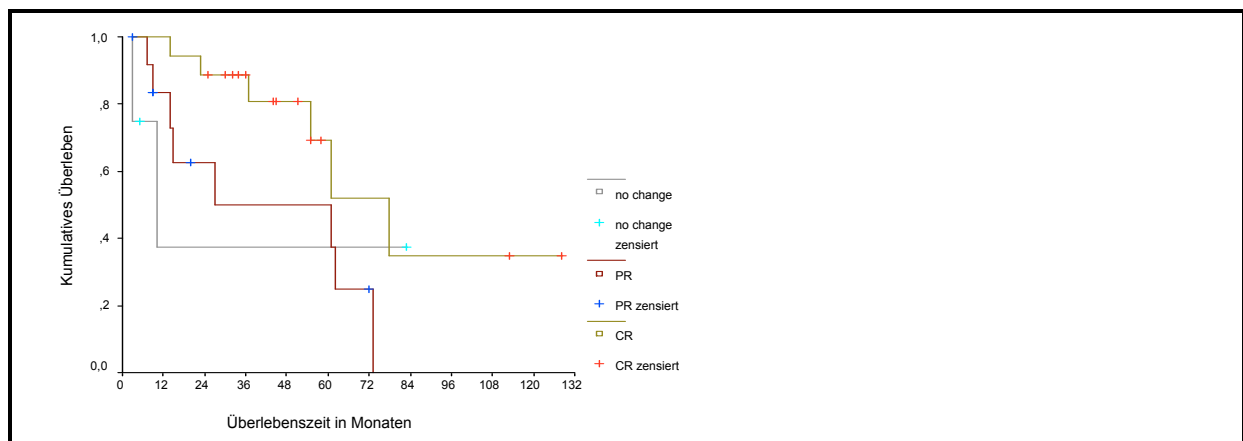
Zum Ende der Behandlung zeigten sich nach durchgeführter Diagnostik (CT, Endoskopie, Sonographie) bei 18 (46,2%) Patienten eine vollständige Remission. 13 (33,3%) Patienten hatten eine partielle Remission und lediglich vier (4/39) Patienten eine no change- Situation. In vier (4/39) Fällen konnte keine Aussage über den Remissionstatus getroffen werden (Abb. 21).

**Abb. 21:** Tumorstatus nach durchgeführter Behandlung

Im Vergleich der Ergebnisse in den beiden Therapiearmen Radiochemotherapie und alleiniger Radiotherapie wurde bei den Patienten mit einer Kombinationsbehandlung (RCT) in 16 (57,1%)

Fällen eine komplette Remission erreicht. Bei 10 (35,7%) Patienten wurde eine partielle Remission gesehen, in einem Fall (1/28) konnte nur eine no change Situation erreicht werden. Bei einem Patienten konnten keine weiterführenden Daten erhoben werden. Im Gegensatz dazu sahen wir bei zwei (2/11) Patienten mit alleiniger Radiotherapie eine komplette Remission, drei (3/11) Patienten erreichten eine partielle Remission. Eine no change Situation wurde bei drei (3/11) Patienten festgestellt. Bei drei Patienten fehlten weiterführende Daten.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten in einer kompletten Remission betrug 78 Monate, mit einer Teilremission 27 Monate und in einer no change Situation 10 Monate. Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Überlebenszeit bei einer CR zu einer PR mit  $p=0,0371$ . Zwischen einer CR und einer no change Situation bestanden keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,308$ ). Das gleiche gilt für den Vergleich der Signifikanzen zwischen PR und einer no change Situation ( $p=0,945$ ), (Abb. 22, Tab. 30).



**Abb. 22:** Überlebenszeit der behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Remissionsstatus

**Tab. 30:** Überlebenszeit in Abhängigkeit des Remissionsstatus nach Therapie

Remission	Patienten*	Mediane Überlebenszeit	p-Wert
	n=39	in Monaten	
CR	18	78,0	0,0371**
PR	13	27,0	
no change	4	10,0	

\* bei 4 Patienten fehlten weiterführende Daten

\*\* Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Überlebenszeit bei einer CR zu einer PR mit  $p=0,0371$ . Zwischen einer CR und einer no change Situation bestanden keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,308$ ). Das gleiche gilt für den Vergleich der Signifikanzen zwischen PR und einer no change Situation ( $p=0,945$ )

### 3.1.11. Rezidivverhalten

Insgesamt wurde nach durchgeführter Behandlung bei sechs (15,4%) Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom ein Rezidiv festgestellt. 22 (56,4%) der Patienten zeigten in den Nachsorgeuntersuchungen kein Rezidiv. In 11 (28,2%) Fällen konnte aufgrund fehlender Daten keine weitere Aussage über das Rezidivverhalten getroffen werden. Ein Patient (1/39) entwickelte ein Lokalrezidiv 12 Monate nach Diagnosestellung. Zwei Patienten (2/39) bekamen ihr Rezidiv nach 13 Monaten, ein Patient im Bereich des alten RT- Gebietes im Epipharynxdach, der andere Patient zeigte in der Bildgebung sein Rezidiv lokal im Bereich der Schädelbasis mit einem zusätzlichen Einbruch nach retrobulbär. Bei einem Patienten (1/39) zeigte sich das Rezidiv im Gebiet der rechten Choanen und hinteren Siebbeinzellen nach 19 Monaten. Bei zwei Patienten (2/39) wurde ein Spätrezidiv festgestellt. Einer dieser beiden Patienten hatte sein Rezidiv 28 Monate nach Diagnosestellung im Bereich der Schädelbasis im alten RT- Gebiet. Der andere Patient zeigte ein Lokalrezidiv nach 44 Monate.

Bei fünf (17,8%) Patienten mit RCT wurde ein Tumorrezidiv festgestellt. Im Gegensatz dazu sahen wir bei den Patienten mit alleiniger Radiotherapie bei einem (1/11) Patienten ein Tumorrezidiv.

15 (53,6%) Patienten im RCT-Arm zeigten kein Rezidiv (63,6% im RT-Arm), (Tab. 31).

**Tab. 31:** Rezidive in Abhängigkeit von RCT und RT

Rezidiv	RCT	RT
	n=28	n=11
ja	5/28	1/11
nein	15/28	7/11
unbekannt	8/28	3/11

### 3.1.12. Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse

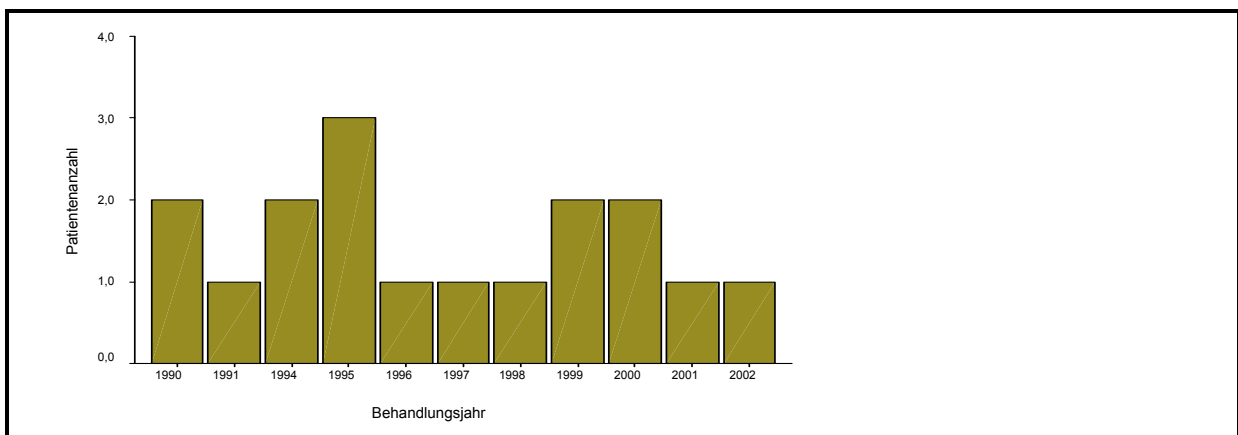
Aufgrund der zu geringen Fallzahlen bei den Nasopharynxkarzinomen wurden keine unabhängigen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse aufgestellt.



## 3.2. Ergebnisse der Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen

### 3.2.1. Patientenanzahl

In der retrospektiven Untersuchung wurden in der Zeit vom 01.01.1990-31.12.2002 insgesamt 17 Patienten mit einem Karzinom im Bereich der Nasennebenhöhlen an der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock behandelt. Drei Patienten behandelten wir im Jahr 1995, jeweils zwei Patienten 1990, 1994, 1999 und 2000. In den Jahren 1991, 1996 bis 1998 und in den Jahren 2001 und 2002 wurde jeweils ein Patient behandelt. Sowohl 1992 und 1993 therapierten wir keinen Patienten (Abb. 23).

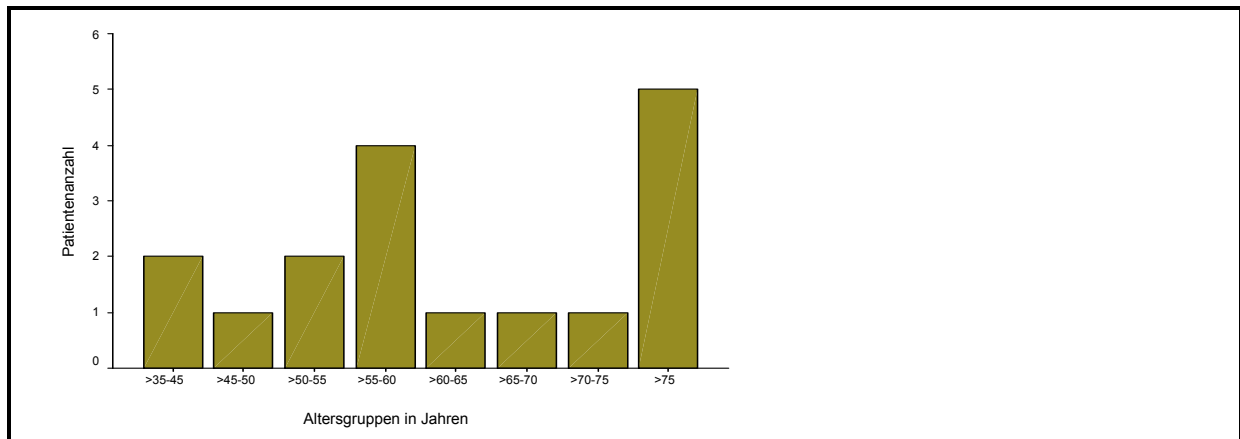


**Abb. 23:** Anzahl der behandelten Patienten in den einzelnen Jahren

### 3.2.2. Geschlechtsverteilung und Patientenalter

Bei den Karzinomen der Nasennebenhöhlen behandelten wir zwölf (70,6%) Männer und fünf (29,4%) Frauen mit einem Verhältnis von 2,4 zu 1. Der überwiegende Anteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 55 und 60 Jahre und über 75 Jahre alt.

Die Altersverteilung lag bei den Männern bei 63 Jahren im Median mit einer Spannweite von 36 bis 86 Jahren. Bei den Frauen gingen Patientinnen von 37 bis 82 Jahren mit einem Median von 64 Jahren ein (Abb. 24, Tab. 32).



**Abb. 24:** Altersgruppenverteilung aller behandelten Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen

**Tab. 32:** Geschlechts- und Altersverteilung bei den Nasennebenhöhlenkarzinome

Nasennebenhöhlenkarzinome	
n=17	
<b>Geschlecht</b>	
männlich (%)	12 (70,6)
weiblich (%)	5 (29,4)
<b>Alter</b>	
Median	63 Jahre
Range	36-86 Jahre

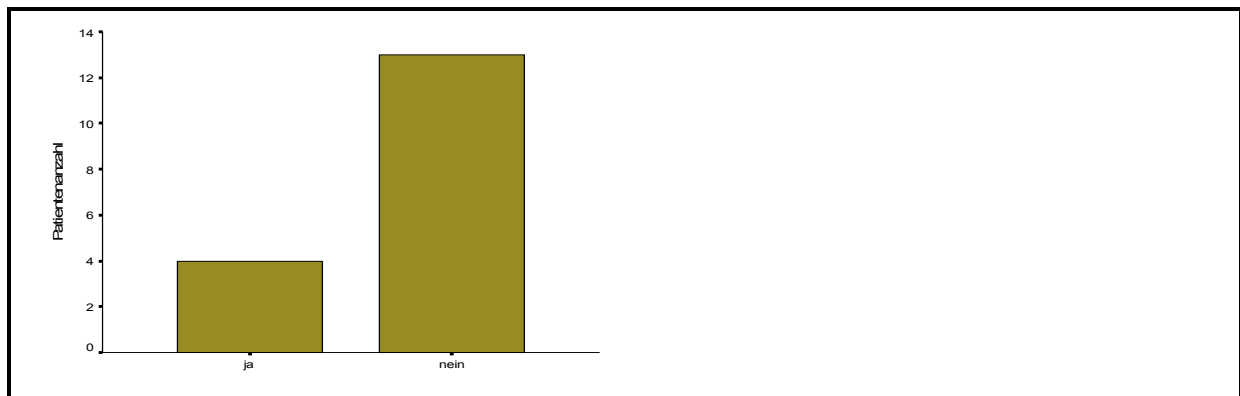
### 3.2.3. Tumorsymptomatik

Der Anlass einer Arztvorstellung bei sieben (41,0%) Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom waren Schmerzen, jeweils sieben (41,0%) Patienten klagten über eine Verstopfung der Nase und über Nasenbluten. Sechs (36,0 %) der behandelten Patienten bemerkten auftretende Sehstörungen. Nur bei zwei (2/17) Patienten trat eine Lymphknotenschwellung cervical auf, die zu einem Arztbesuch führte. Fünf (30,0%) Patienten berichteten über einen Gewichtsverlust.

### 3.2.4. Tumorstatus

#### Neck dissection

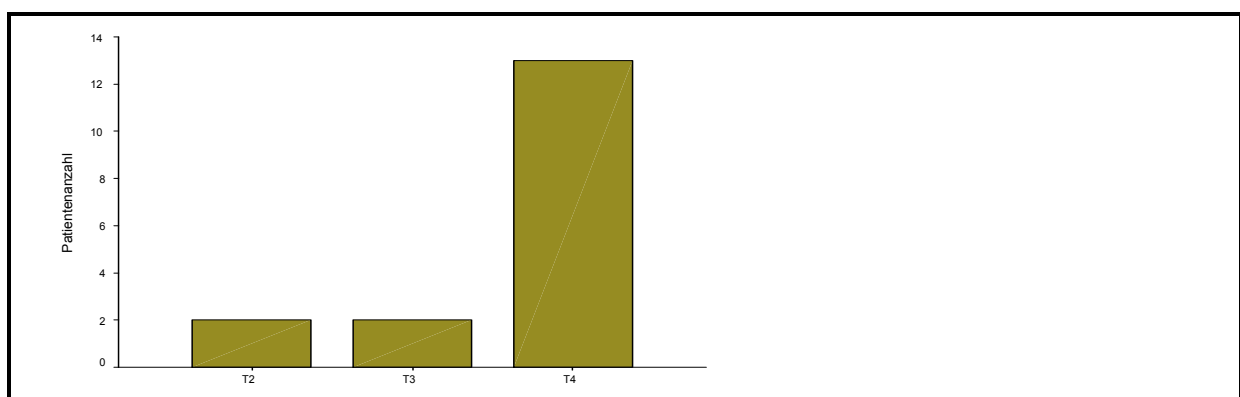
Vor Beginn der Therapie wurde bei vier (4/17) Patienten eine modifiziert radikale Neck dissection durchgeführt (Abb. 25).



**Abb. 25:** Anzahl der durchgeführten Neck dissection vor einer Radiotherapie

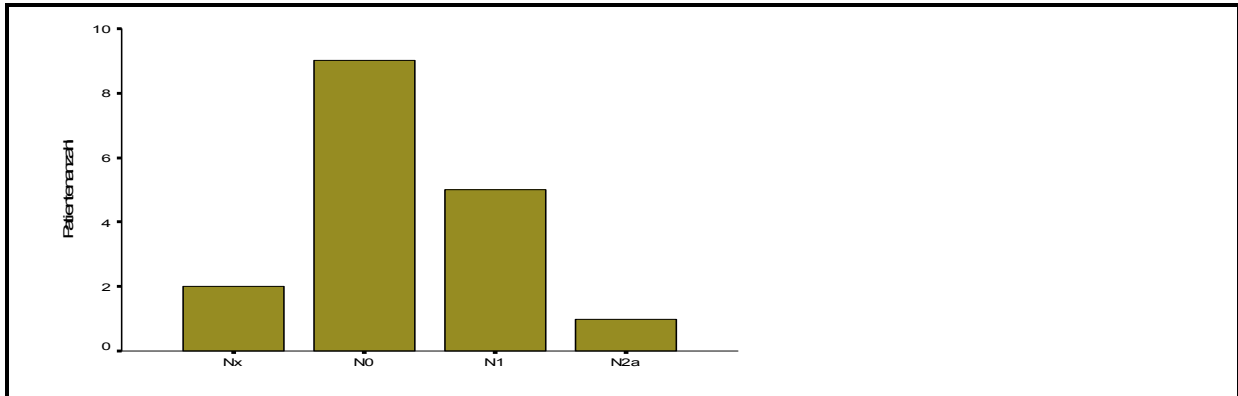
#### Tumorsitz , -Tumorstadium und Tumorgrading

Bei zehn (58,8%) Patienten war der Tumor auf der rechten Seite lokalisiert, linksseitig befand sich der Tumor bei sechs (35,3%) Patienten. Ein beidseitiger Tumorbefall trat bei einem (1/17) Patienten auf. Hauptsächlich befand sich der Primärtumor in der Keilbeinhöhle (15 Patienten, 88,2%). Bei einem Patienten war der Tumor im Bereich der Sinus ethmoidalis lokalisiert, bei einem Patienten im Sinus frontalis. Zwei Patienten (2/17) wurden mit einem T2-Tumor behandelt. Zwei (2/17) Patienten hatten einen T3-Tumor. Es überwog der Anteil der Patienten mit einem T4-Tumor (13 Patienten, 76,5%), (Abb. 26, Tab. 33).



**Abb. 26:** T-Stadium der Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom

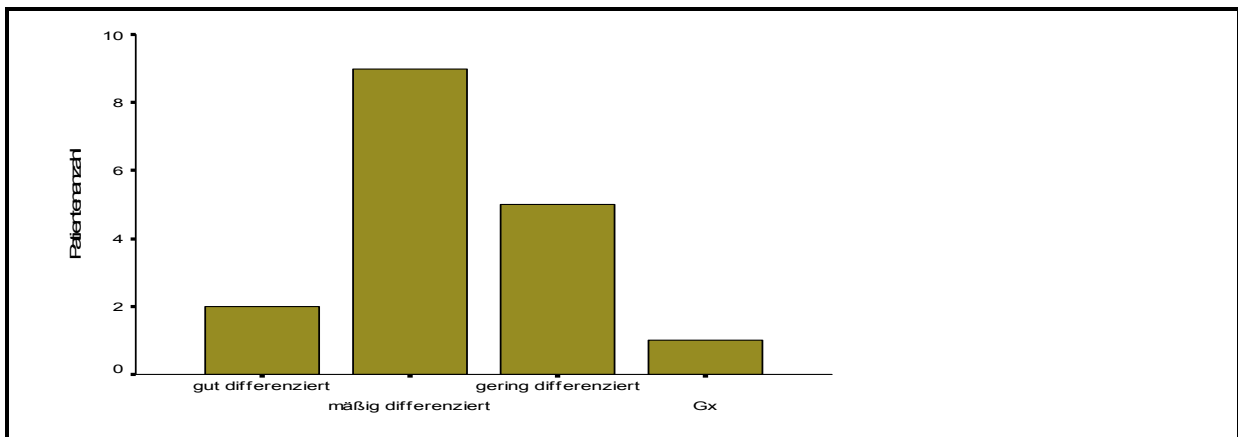
Insgesamt neun (52,9%) Patienten hatten einen unauffälligen Lymphknotenstatus. Bei fünf (29,4%) Patienten war ein Lymphknoten befallen (N1). Bei einem (1/17) Patienten zeigte sich eine Metastase in einem singulären ipsilateralen Lymphknoten (N2a). In zwei Fällen konnte der genaue Lymphknotenstatus nicht bestimmt werden (Abb. 27, Tab. 33).



**Abb. 27:** N-Stadium der behandelten Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom (zwei Pat. fehlen)

Die histopathologischen Auswertungen zeigten ein Überwiegen der mäßig differenzierten G2-Tumore mit 52,9% aller Patienten, einen gering differenzierten G3-Tumor hatten 29,4% der Patienten. Bei 2/17 der Patienten ergab sich ein gut differenzierter Malignitätsgrad.

Bei einem Patienten (1/17) wurde der Malignitätsgrad nicht bestimmt (Abb. 28, Tab. 33).



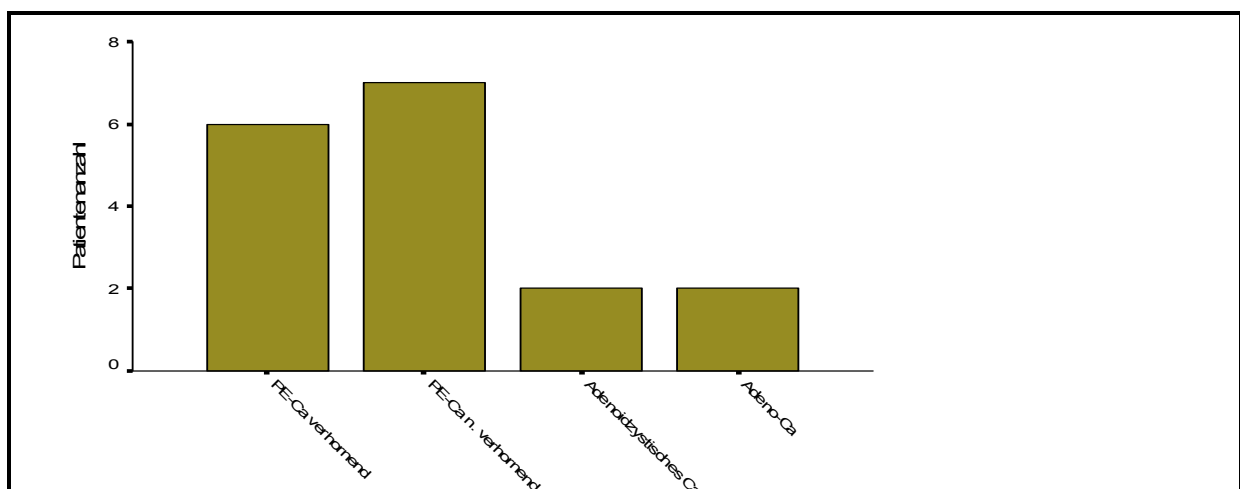
**Abb. 28:** Histopathologischer Malignitätsgrad der behandelten Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom

**Tab. 33:** Tumorspezifische Charakteristika der behandelten Nasennebenhöhlenkarzinome

Tumorcharakteristika		Patienten	
		n=17	%
T-Kategorie	T2	2	2/17
	T3	2	2/17
	T4	13	76,5
N-Kategorie	N0	9	52,9
	N1	5	29,4
	N2a	1	1/17
	Nx	2	2/17
Grading	G1	2	2/17
	G2	9	52,9
	G3	5	29,4
	Gx	1	1/17
Tumorsitz	rechts	10	58,8
	links	6	35,3
	beidseitig	1	1/17

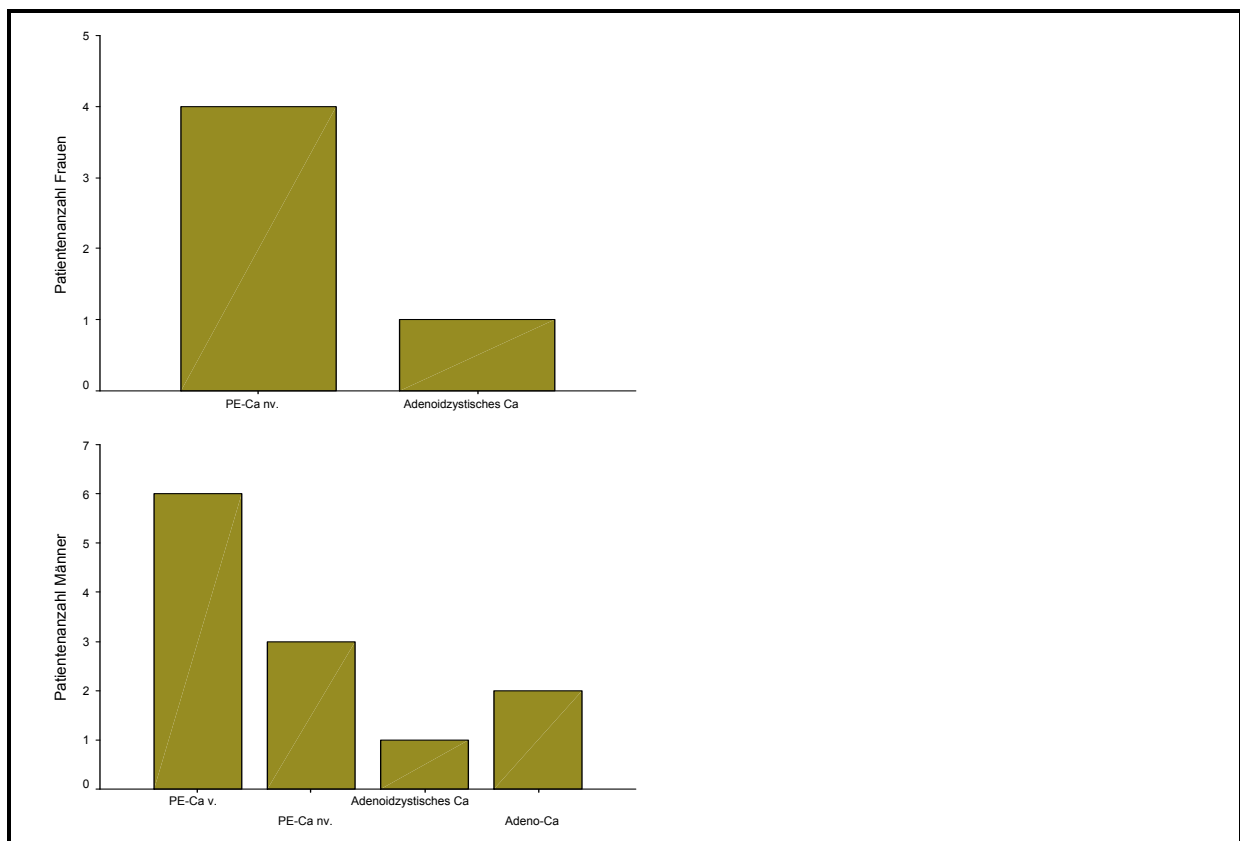
### 3.2.5. Histologie

Die feingewebliche Untersuchung ergab bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen sechs (35,3%) Patienten mit einem verhornenden und sieben (41,2%) Patienten mit einem nichtverhornenden Plattenepithelkarzinom. Seltener waren die adenoidzystischen Karzinome mit nur zwei (2/17) Patienten und die Adenokarzinome mit ebenfalls zwei (2/17) Patienten (Abb. 29, Tab. 34).

**Abb. 29:** Histologische Klassifikation aller Nasennebenhöhlenkarzinome

Bei den männlichen Vertretern des Patientenkollektivs fand sich bei sechs (50,0%) Männern ein verhornendes Plattenepithelkarzinom. Das nichtverhornende Plattenepithelkarzinom wurde bei drei (3/12) Patienten diagnostiziert. Einen geringen Anteil nahmen die Adenokarzinome mit zwei (2/12) Fällen ein. Bei einem (1/12) Patienten ergab die histologische Aufarbeitung ein adenoidzystisches Karzinom. Mit vier (4/5) Fällen bei den weiblichen Patienten waren die nichtverhornenden Plattenepithelkarzinome am häufigsten vertreten.

Einen sehr geringen Anteil nahm das adenoidzystische Karzinom mit nur einer (1/5) Patientin ein (Abb. 30, Tab. 34).



**Abb. 30:** Histologische Klassifikation bei Frauen und Männer

**Tab. 34:** Histologische Einteilungen

Histologie	Patienten	Männer	Frauen
	n=17	n=12	n=5
PE-Ca verhornend	6 (35,3 %)	6 (50,0%)	0
PE-Ca n. verhornend	7 (41,2%)	3 (3/12)	4 (4/5)
Adenoidzystisches Ca	2 (2/17)	1 (1/12)	1 (1/5)
Adenokarzinome	2 (2/17)	2 (2/12)	0

### 3.2.6. Therapie der Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom

#### *Chemotherapie*

Von den 17 Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom erhielten neun (52,9%) Patienten eine alleinige Radiotherapie. Bei acht (47,1%) Patienten wurde eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt (Tab. 35).

Ein (1/17) Patient wurde nach einer palliativen Tumorverkleinerung mit einer NNH- Revision und nachfolgend durchgeführter Duraplastik (R2- Resektion) mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt. In seiner Anamnese wurde dieser Patient ebenfalls an einem Bronchialkarzinom behandelt, die laufende Tumornachsorge war hier unauffällig. Sieben (41,2%) Patienten erhielten eine definitive Radiochemotherapie. Bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen erhielten als Polychemotherapie drei (3/8) Patienten die bekannten Standardkombinationen mit 5-Fluoruracil und Cisplatin.

Jeweils ein (1/17) Patient wurde mit einer Kombination aus 5-Fluoruracil und Carboplatin sowie 5-Fluoruracil und Mitomycin behandelt. Zwei (2/8) Patienten erhielten Carboplatin mono. Bei einem (1/17) Patienten wurde Taxol mono appliziert (Tab. 35). Überwiegend wurden zwei bis vier Zyklen appliziert. Nur ein (1/17) Patient erhielt eine Erhaltungskemotherapie nach durchgeführter Radiotherapie. Es wurde ein Kurs Taxol appliziert.

#### *Radiotherapie/Operation*

Neun (52,9%) Patienten erhielten eine alleinige Strahlentherapie. Dabei wurden bei sechs (35,3%) Patienten vorher eine operative Versorgung des Tumors durchgeführt. Bei drei (3/9) Patienten erfolgte eine Tumorexzision im Sinne einer R0- Resektion. Einer dieser Patienten wurde der Tumor durch eine Oberkieferresektion entfernt, allerdings konnte bei dieser Operation aufgrund einer Exenteratio orbitae das Auge nicht mit erhalten werden.

Bei drei (3/9) Patienten konnte aufgrund der ungünstigen Lage des Tumors zu Nachbarstrukturen nur eine subtotale Resektion (R2- Resektion) durchgeführt werden.

Nur ein Patient (1/8) der Gruppe der durch Radiochemotherapie behandelten Patienten (n=8) wurde operiert. Es erfolgte eine NNH- Revision, allerdings nur als R2- Resektion.

Die Bestrahlung erfolgte in einer Mehrfeldertechnik in isozentrischen Feldern mit Individualabsorbern. Zum Schutz des strahlenempfindlichen Rückenmarks wurde danach eine Feldaufteilung durchgeführt und das Rückenmark aus dem Bestrahlungsfeld genommen bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 bis 60,0 Gy. Eine Aufsättigung im Primärtumorbereich erfolgt als so genannte Boostbestrahlung mit einer Dosis von 10,0 bis 20,0 Gy, so dass eine Gesamtherddosis von 70,0 Gy erreicht wurde.

Aufgrund des Bestrahlungsortes erfolgte auch hier eine Fixierung des Kopfes mittels Maske zur Gewährleistung einer reproduzierbaren Lage während des gesamten Behandlungszeitraumes. Apparativ wurde mit Linearbeschleunigern und mit Telekobaltgeräten gearbeitet.

In der Strahlenklinik Rostock wurde die Bestrahlung bei 13 (76,4%) Patienten konventionell fraktioniert in einer Einzeldosis von 1,8 bis 2,0 Gy an fünf Tagen die Woche durchgeführt. Vier (4/17) Patienten wurden in einer Einzeldosis von 1,5 Gy bestrahlt.

Danach erfolgte bei sechs (35,3%) Patienten eine kleinvolumige Aufsättigung der Primärtumorregion als Boostbestrahlung von 9,0 bis 23,4 Gy (Tab. 35).

Bei drei (3/17) Patienten wurde die Bestrahlung aufgrund schwerer Nebenwirkungen abgebrochen. Bei zwei Patienten bedingt durch eine Allgemeinzustandsverschlechterung, bei einem Patienten wegen einer massiven Mukositis.

**Tab. 35:** Therapiespezifische Charakteristika aller behandelten Nasennebenhöhlenkarzinome: RT+CT

Radiotherapie	Patienten	
	n=17	%
Radiotherapie	9	52,9
Radiochemotherapie	8	47,1
Bestrahlungsgerät		
Telekobalt	4	4/17
Beschleuniger	13	76,4
Boost	6	35,3
Kein Boost	11	64,7

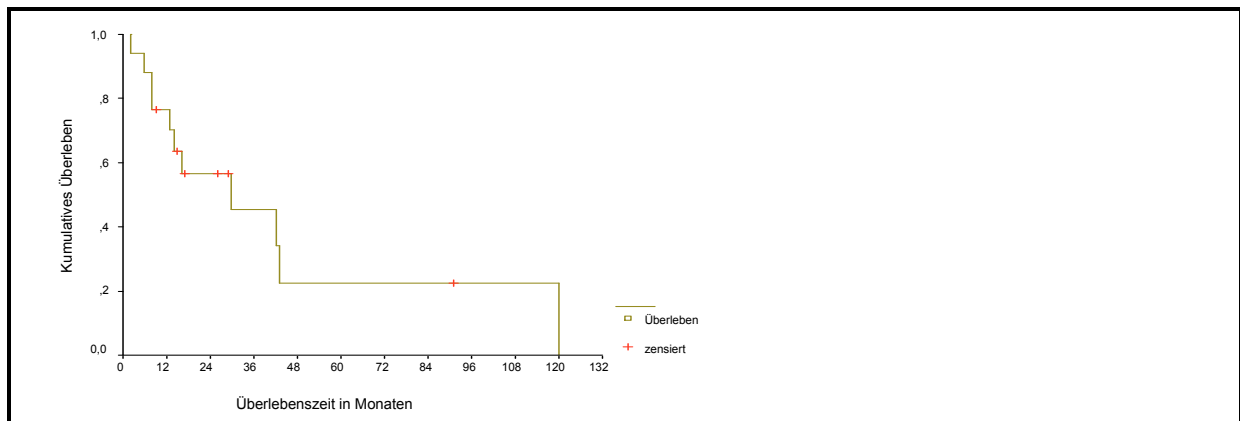
Radiotherapie	Bestrahlungsdosis	Patientenanzahl
	in Gy	n=17 (%)
RT-Einzeldosis	1,8 bis 2,0	13 (76,4)
RT-Einzeldosis	1,5	4 (4/17)
RT-Gesamtdosis	2,0 bis 68,4	
Boostdosis	9,0 bis 23,4	6 (35,3)



Chemotherapie	Patienten	
	n=8	%
5-Fluoruracil/Cisplatin	3	3/8
5-Fluoruracil/Carboplatin	1	1/8
5-Fluoruracil/Mitomycin C	1	1/8
Carboplatin	2	2/8
Taxol	1	1/8
(Keine Chemotherapie	9	52,9)

### 3.2.7. Gesamtüberleben Patientenkollektiv und Todesursachen

Bei den Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom verstarben bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit elf Patienten, davon acht Patienten an ihrem Tumorleiden. Sechs Patienten lebten zum Abschluss der Auswertungen noch. Die mediane Überlebenszeit betrug 30,0 Monate (Abb. 31).



**Abb. 31:** Überlebenszeiten Gesamtkollektiv

An ihrem Tumorleiden verstarben acht Patienten, bei zwei Patienten trat ein kardiopulmonales Kreislaufversagen auf (ein Monat bzw. fünf Monate nach Diagnosestellung) und ein Patient verstarb aufgrund einer akuten gastrointestinalen Blutung (42 Monate nach Diagnosestellung), (Tab. 36).

**Tab. 36:** Todesursachen der Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom

Todesursache	Patienten	
	n=17	%
Tumorbedingt	8	47,1
Interkurrent	3	3/17
→ Kardiopulmonales Kreislaufversagen	2	2/17
→ GIT- Blutung	1	1/17
<b>Lebend</b>	6	35,2

### 3.2.8. Überleben hinsichtlich verschiedener Prognosefaktoren

#### 3.2.8.1. Alter und Geschlecht

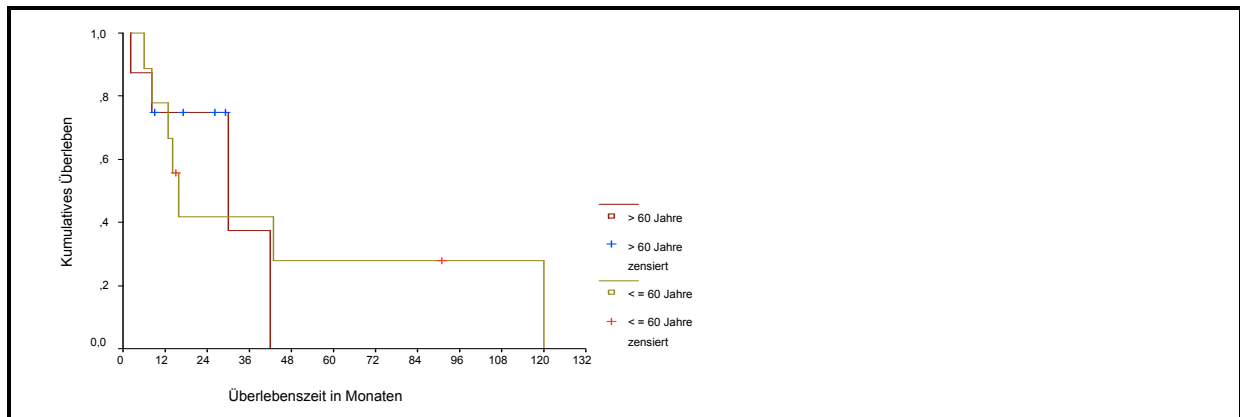
Beim Vergleich der Überlebenszeiten der männlichen Patienten mit den weiblichen zeigt sich ein Überlebensvorteil für die Männer von 12 Monaten, signifikante Unterschiede bestanden nicht ( $p=0,48$ ), (Tab. 37).

**Tab. 37:** Überlebenszeit von Männern und Frauen

Geschlecht	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
weiblich	5	30,0	0,48
männlich	12	42,0	

\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )

Die mediane Überlebenszeit der Patienten unter oder gleich 60 Jahren betrug 16 Monate im Gegensatz zu den Patienten mit über 60 Jahren mit 30 Monaten. Ein statistisch signifikanter Vorteil bestand nicht ( $p=0,95$ ), (Abb. 32, Tab. 38).



**Abb. 32:** Überleben der Patienten unter oder gleich 60 Jahren im Gegensatz zu den Patienten mit über 60 Jahren

**Tab. 38:** Überlebenszeit der Patienten unter oder gleich 60 Jahre im Vergleich zu Patienten über 60 Jahren

Alter	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
< = 60 Jahre	9	16,0	0,95
> 60 Jahre	8	30,0	

\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )

### 3.2.8.2. Krankheitsstadium

#### Pathologische T-Kategorie

Nach den durchgeführten Auswertungen hatten 76,5% (13/17) der Patienten einen T4-Tumor, zwei Patienten (2/17) einen T3-Tumor und zwei Patienten einen T2- Tumor (2/17). Die T3/4- Tumore wurden zusammengefasst und mit der Gruppe der T2- Tumore verglichen.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der niedrigen Tumorstadien zu den fortgeschrittenen Tumorstadien ( $p=0,45$ ). Die Patienten mit einem T3/4-Tumor überlebten im Median 30 Monate. Die zwei Patienten im T2- Stadium verstarben nach acht und nach 42 Monaten (Tab. 39).

**Tab. 39:** Überlebenszeiten hinsichtlich der T-Kategorie

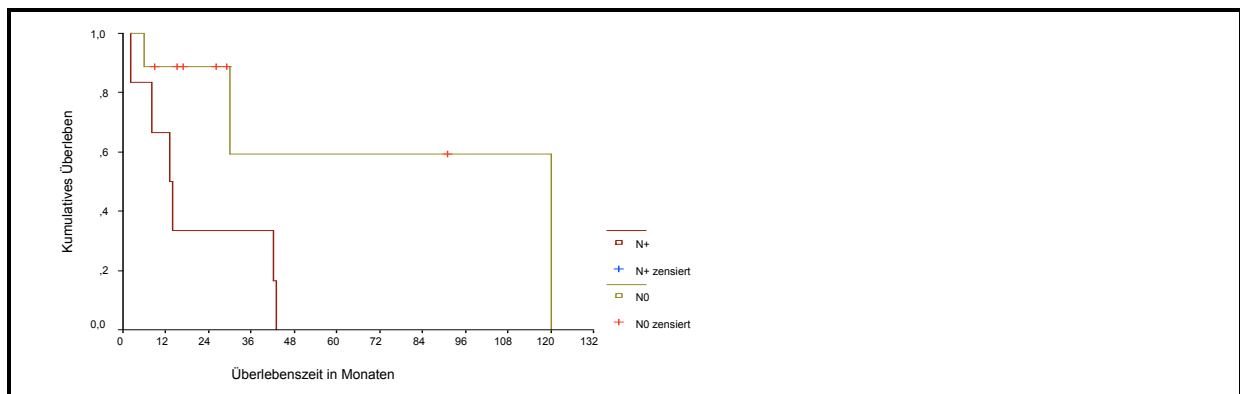
T-Kategorie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
T2	2	**	0,45
T3/4	15	30,0	

\* keine Signifikanz zwischen T2 vs. T3/4 ( $p > 0,05$ )

\*\* die zwei Patienten im T2- Stadium verstarben nach acht und nach 42 Monaten

## Pathologischer Lymphknotenstatus

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen verglichen wir beim Nodalstatus die Gruppe der Patienten in einem N0- Stadium gegen die Patienten in einem N+- Stadium. Die neun Patienten (52,9%) mit einem N0- Stadium hatten eine mediane Überlebenszeit von 120 Monaten, die sechs Patienten (35,3%) mit einem N+- Stadium überlebten im Median 13 Monaten. Alle Patienten im N+- Stadium waren zum Ende der Nachbeobachtungszeit verstorben (nach zwei, acht, 13, 14, 42 und 43 Monaten). Die Unterschiede waren signifikant mit  $p=0,029$  (Abb. 33, Tab. 40). Zwei Patienten konnten aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden.



**Abb. 33:** Überleben der Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinome hinsichtlich des Nodalstatus (zwei Patienten fehlen)

**Tab. 40:** Überlebenszeiten hinsichtlich des Lymphknotenstatus

N-Kategorie	Patienten**	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
N0	9	120,0	0,029
N+	6	13,0	

\* signifikanter Unterschied zwischen N0 vs. N+

\*\* zwei Patienten fehlen

## UICC-Stadien-Einteilung

Für die zwei Gruppen T1-3 N0-1 (UICC- Stadium III) und T4 N0-1 und T N2 (UICC- Stadium IVA) ergeben sich unterschiedliche durchschnittliche Überlebenszeiten. Die Patienten mit einem UICC- Stadium III lebten im Median 42 Monate, die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit einem UICC- Stadium IVA betrug 16 Monate (Tab. 41).

**Tab. 41:** Überlebenszeiten hinsichtlich des UICC- Stadiums

UICC- Stadium	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
UICC III	4	42,0	0,43
UICC IV A	13	16,0	

\* keine Signifikanz in den einzelnen Gruppen ( $p > 0,05$ )

### 3.2.8.3. Tumorgrading und Tumorhistologie

#### *Tumorgrading*

Das Tumorgewebsmaterial war bei 2/17 der untersuchten Patienten gut differenziert. Neun (52,9%) Patienten wiesen einen mäßig differenzierten Tumor auf. Bei fünf (29,4%) Patienten zeigte die Gewebsaufbereitung einen gering differenzierten Tumor. Bei einem (1/17) Patienten konnte der Differenzierungsgrad des Tumors nicht ausgewertet werden. Die G1- und G2- Tumore wurden zusammengefasst und gegen die G3- Tumore verglichen. Es ergab sich beim Vergleich der unterschiedlichen Tumorgradings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten ( $p=0,69$ ), (Tab. 42). Patienten mit einem G1-2- Tumor hatten eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten, Patienten mit einem G3- Tumor 42 Monate.

**Tab. 42:** Überlebenszeiten hinsichtlich des Gradings

Grading	Patienten**	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
G1/2	11	16,0	0,69
G3	5	42,0	

\* keine Signifikanz zwischen G1/G2 und G3 ( $p > 0,05$ )

\*\* ein Patient ohne Auswertung

#### *Tumorhistologie*

Bei den 13 (76,5%) behandelten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, sechs (35,3%) Patienten mit einem verhornenden und sieben (41,2%) Patienten mit einem nichtverhornenden Plattenepithelkarzinom, zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 16 Monate. Die beiden Patienten (2/17) mit einem adenoidzystischen Karzinom lebten neun und 29 Monate zum Ende der Beobachtungszeit, die Patienten (2/17) mit einem Adenokarzinom lebten zum Ende der Beobachtungszeit 26 und 91 Monate (Tab. 43).

**Tab. 43:** Überlebenszeiten hinsichtlich der Histologie

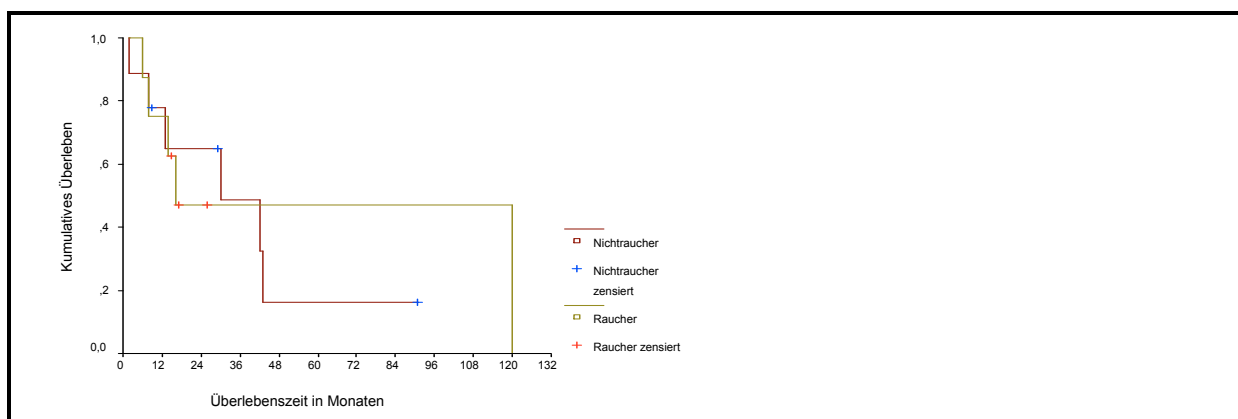
Histologie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
PE-Ca	13	16,0	
Adenoidzystisches Ca	2	**	
Adeno-Ca	2	**	

\* keine Signifikanz zwischen den einzelnen Histologien ( $p > 0,05$ )

\*\* die beiden Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom lebten neun und 29 Monate zum Ende der Beobachtungszeit, die Patienten mit einem Adenokarzinom lebten zum Ende der Beobachtungszeit 26 und 91 Monate

### 3.2.8.4. Nikotinabusus

Beim Vergleich der Überlebensraten zwischen den behandelten Rauchern und Nichtrauchern zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Die Raucher überlebten im Median 16 Monate, die Nichtraucher 30,0 Monate ( $p=0,90$ ), (Abb. 34, Tab. 44).

**Abb. 34:** Vergleich der Überlebenszeiten der behandelten Patienten mit Nikotinabusus und ohne Nikotinabusus**Tab. 44:** Überlebenszeit von Rauchern und Nichtrauchern

	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
Raucher	8	16,0	0,90
Nichtraucher	9	30,0	

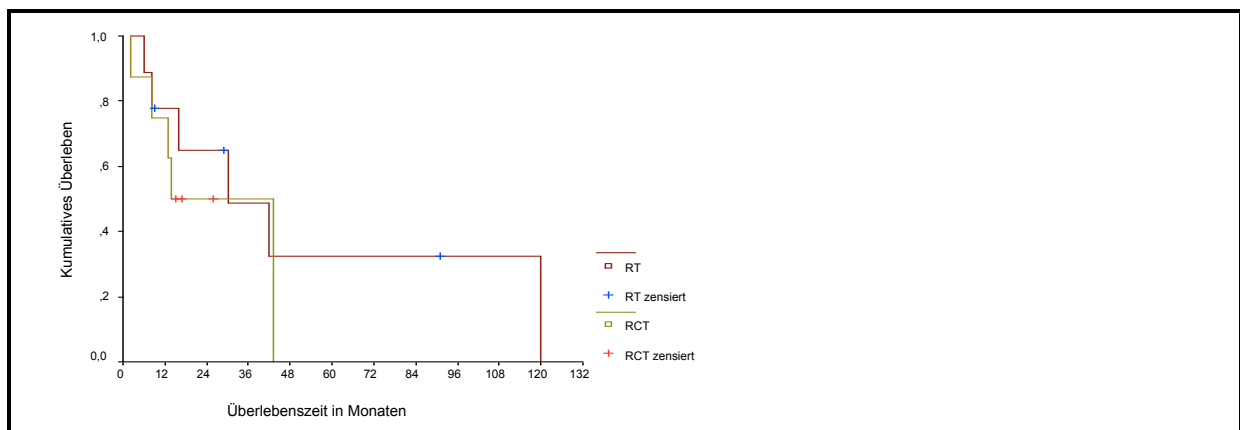
\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )

### 3.2.8.5. Einfluss von alleiniger Radiotherapie versus Radiochemotherapie und chirurgischer Versorgung des Primärtumores auf das Gesamtüberleben

Hinsichtlich der Überlebenszeit wurde als möglicher Einflussfaktor die zusätzliche Gabe einer begleitenden Chemotherapie und eine zusätzliche operative Intervention im Gegensatz zu einer alleinigen Bestrahlung untersucht.

#### *Chemotherapie*

Die Gabe einer begleitenden Chemotherapie hatte keinen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,46$ ). Acht (47,1%) Patienten erhielten eine Kombinationsbehandlung bestehend aus Bestrahlung und Chemotherapie. Sie überlebten im Median 14 Monate. Die mediane Überlebenszeit der neun (52,9%) Patienten mit alleiniger Radiotherapie betrug 30 Monate (Abb. 35, Tab. 45).



**Abb. 35:** Überlebenszeit alleinige Bestrahlung versus Radiochemotherapie

**Tab. 45:** Überlebenszeit alleinige Bestrahlung versus Radiochemotherapie

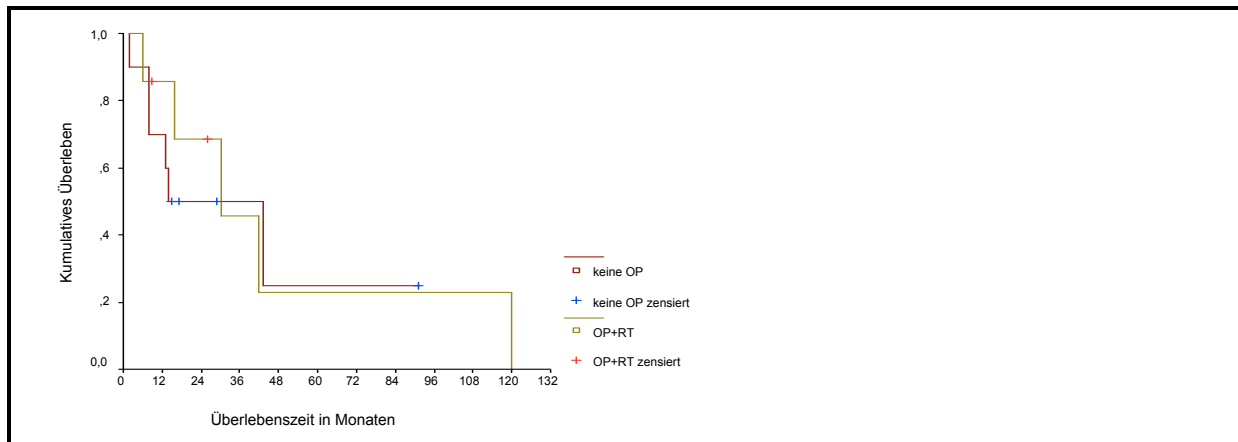
Therapie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
RCT	8	14,0	0,46
RT	9	30,0	

\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )

#### *Operation*

Beim Vergleich der Überlebenszeiten mit der Kombinationsbehandlung bestehend aus Operation und anschließender Radiotherapie zeigt sich ein tendenziell besseres Überleben der Patienten im

Kombinationsarm mit einer medianen Überlebenszeit von 30 Monate. Patienten mit alleiniger definitiver Strahlentherapie überlebten im Median 14 Monate ( $p=0,74$ ), (Abb. 36, Tab. 46).



**Abb. 36:** Überlebenszeit alleinige Bestrahlung versus Operation und Bestrahlung

**Tab. 46:** Überlebenszeit alleinige Bestrahlung versus Operation und Bestrahlung

Therapie	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
OP+RT	7	30,0	0,74
RT	10	14,0	

\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )

### 3.2.8.6. Einfluss von Gewichtsverlust vor Therapie auf das Gesamtüberleben

Beim Vergleich der Überlebenszeiten hinsichtlich des angegebenen Gewichtsverlusts vor Therapie, zeigte sich, dass die Patienten mit Gewichtsverlust länger überlebten als die Patienten ohne Gewichtsverlust. Die Patienten mit aufgeführtem Gewichtsverlust vor durchgeführter Therapie hatten eine mediane Überlebenszeit von 42 Monate. Die Patienten ohne Gewichtsverlust vor Therapiebeginn überlebten im Median 30 Monate ( $p=0,92$ ), (Tab. 47).

**Tab. 47:** Überlebenszeit in Abhängigkeit eines angegebenen Gewichtsverlustes vor Therapie

Gewichtsverlust	Patienten	Mediane Überlebenszeit	p-Wert*
	n=17	in Monaten	
ja	5	42,0	0,92
nein	12	30,0	

\* eine Signifikanz besteht nicht ( $p > 0,05$ )



### 3.2.9. Nebenwirkungen

#### 3.2.9.1. Akute Nebenwirkungen

Hinsichtlich der hämatologischen Nebenwirkungen fanden sich bei keinem der behandelten Patienten °3- und °4 Toxizitäten. Nur bei fünf (29,4) Patienten zeigten sich hämatologische Nebenwirkungen CTC °2 (Tab. 48).

**Tab. 48:** Hämatologische Nebenwirkungen der behandelten Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen

	Grad (nach CTC) n=17				
	0	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hämoglobin	14 (82,4)	0 (0,0)	3 (3/17)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leukozyten	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (1/17)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozyten	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (1/17)	0 (0,0)	0 (0,0)

Bei den Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom betrafen die nichthämatologischen Nebenwirkungen die Haut und die Schleimhäute. Hierbei trat auch eine Mukositis auf, zusätzlich kam es zu Geruchs- und Geschmackseinschränkungen. Insgesamt fanden sich fünf °3 Toxizitäten. Zwei Patienten (2/17) entwickelten eine Mukositis °3, ein Patient (1/17) eine Ösophagitis °3. Ein Patient (1/17) berichtete über einen Geschmacksverlust °3, ein Patient (1/17) bemerkte eine ausgeprägte Mundtrockenheit °3 (Tab. 49).

**Tab. 49:** Nichthämatologische Nebenwirkungen der behandelten Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen

	Grad (nach CTC) n=17				
	0	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mukositis	4 (4/17)	3 (3/17)	8 (47,1)	2 (2/17)	0 (0,0)
Veränderter Speichel	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (1/17)	0 (0,0)	0 (0,0)
Xerostomie	13 (76,5)	1 (1/17)	2 (2/17)	1 (1/17)	0 (0,0)
Geschmacksverlust	11 (64,7)	0 (0,0)	5 (29,4)	1 (1/17)	0 (0,0)
Geruchsverlust	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (1/17)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ösophagitis	15 (88,2)	0 (0,0)	1 (1/17)	1 (1/17)	0 (0,0)
Dermatitis	4 (4/17)	4 (4/17)	9 (52,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

### *Abhängigkeit der akuten Nebenwirkungen*

Beim Vergleich der aufgetretenen Nebenwirkungen hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bei der Mukositisrate. Ebenso waren die Gabe einer begleitenden Chemotherapie sowie ein Nikotin- oder Alkoholabusus unabhängig von einer Mukositis. Die einzelnen Altersgruppen hatten im Vergleich keine verminderte oder erhöhte Mukositisrate (Tab. 50).

**Tab. 50:** Abhängigkeit der Mukositisrate von Geschlecht, Altersgruppe, Chemotherapie, Nikotinabusus, Alkoholabusus

		Patienten	Mukositis °0-2	Mukositis °3	p-Wert
		n=17	n (%)	n (%)	
Geschlecht	männlich	12	11 (91,7)	1 (1/12)	p=0,515
	weiblich	5	4 (4/5)	1 (1/5)	
Altersgruppe	< = 60 Jahre	9	8 (88,9)	1 (1/9)	p=0,735
	> 60 Jahre	8	7 (87,5)	1 (1/8)	
Altersgruppe	< 25-35 Jahre	0			p > 0,05
	> 35-60 Jahre	9	8 (88,9)	1 (1/9)	
	> 60-75 Jahre	3	3 (3/3)	0	
	> 75 Jahre	5	4 (4/5)	1 (1/5)	
Chemotherapie	ja	8	7 (87,5)	1 (1/8)	p =0,735
	nein	9	8 (88,9)	1 (1/9)	

Nikotin	ja	8	8 (100,0)	0	p =0,265
	nein	9	7 (77,8)	2 (2/9)	
Alkohol	ja	4	4 (4/100)	0	p =0,574
	nein	13	11 (84,6)	2 (2/13)	

Eine zusätzliche Chemotherapiegabe hatte im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie auf das Auftreten einer Mukositis, einer Xerostomie, einer Geschmacks- und Geruchsveränderung keinen signifikanten Einfluss. Unabhängig von einer begleitenden Chemotherapiegabe zeigten sich auch die Speichelbildung und die Entwicklung einer Radiodermatitis (Tab. 51).

**Tab. 51:** Abhängigkeit von Xerostomie, Geschmacks- und Geruchsverlust, Radiodermatitis, Mukositis, veränderte Speichelbildung von einer zusätzlichen Chemotherapiegabe

		Patienten n=17	Xerostomie °0-2 n (%)	Xerostomie °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	8	7 (87,5)	1 (1/8)	p=0,471
	nein	9	9 (100,0)	0	

		Patienten n=17	Geschmacksverlust °0-2 n (%)	Geschmacksverlust °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	8	7 (87,5)	1 (1/8)	p=0,471
	nein	9	9 (100,0)	0	

		Patienten n=17	Geruchsverlust °0-2 n (%)	Geruchsverlust °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	8	8 (100,0)	0	
	nein	9	9 (100,0)	0	

		Patienten n=17	Akute Radiodermatitis °0-2 n (%)	Akute Radiodermatitis °3 n (%)	p-Wert
Chemotherapie	ja	8	8 (100,0)	0	
	nein	9	9 (100,0)	0	

		Patienten	Mukositis °0-2	Mukositis °3	p-Wert
		n=17	n (%)	n (%)	
Chemotherapie	ja	8	7 (87,5)	1 (1/8)	p=0,735
	nein	9	8 (88,9)	1 (1/9)	

		Patienten	Veränderter Speichel °0-2	Veränderter Speichel °3	p-Wert
		n=17	n (%)	n (%)	
Chemotherapie	ja	8	8 (100,0)	0	
	nein	9	9 (100,0)	0	

### *Abhängigkeit der Mukositis, Xerostomie und Dermatitis vom T- und N-Stadium*

Das Auftreten einer Mukositis CTC °3 zeigte sich unabhängig vom T-Stadium. Ein (1/17) Patient hatte eine Mukositis CTC °3 mit einem T3/4-Tumor. In den unteren Tumorstadien trat bei einem (1/17) Patient eine höhergradige Mukositis (CTC °3) auf. Eine Xerostomie CTC °3 zeigte sich nur bei einem (1/17) Patienten mit einem T3/4-Tumor. Bei allen Tumorstadien entwickelte sich im Verlauf der Behandlung keine Dermatitis CTC °3. Eine Mukositis CTC°3 als auch eine Xerostomie CTC °3 trat nur bei einem (1/17) Patienten mit einem N1-Stadium auf. Kein Patient - mit oder ohne Lymphknotenbefall- zeigte im Verlauf der Behandlung eine Dermatitis CTC °3.

### **3.2.9.2. Chronische Nebenwirkungen**

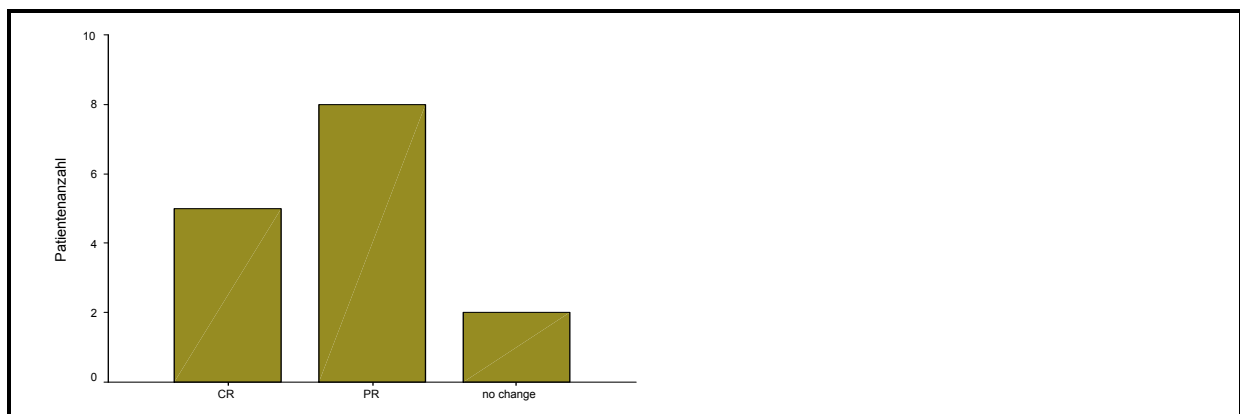
Die chronischen Nebenwirkungen betrafen bei den behandelten Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen vorwiegend die Haut und die Schleimhäute. Eine lang anhaltende Mundtrockenheit bemerkten vier Patienten (4/17). Zusätzlich berichteten vier Patienten (4/17) über auftretende Geschmacks- und Geruchseinschränkungen. Bei sieben Patienten (41,2%) kam es zu Spätnebenwirkungen im Bereich der Haut als chronische Radiodermatitis. Fünf Patienten (29,4%) entwickelten ein chronisches Lymphödem, welches vorwiegend submental und im Wangenbereich auftrat. Lediglich zwei Patienten (2/17) waren in ihrer Lebensqualität durch eine auftretende Kieferklemme eingeschränkt. Spätnebenwirkungen im Bereich der Augen entwickelten vier Patienten (4/17). Diese betrafen insbesondere eine langsame Einschränkung der Sehkraft, bedingt durch eine fortschreitende Linsentrübung, totale Blindheit trat bei keinem Patienten auf (Tab. 52).

**Tab. 52:** Spätnebenwirkungen der behandelten Nasennebenhöhlenkarzinome

Spätnebenwirkungen		Patienten
		n=17 (%)
Chronische Dermatitis		7 (41,2)
	°1	4 (4/17)
	°2	3 (3/17)
Mundtrockenheit		4 (4/17)
	°1	1 (1/17)
	°2	3 (3/17)
Seherschäden		4 (4/17)
	°1	3 (3/17)
	°2	1 (1/17)
Geschmacksverlust		4 (4/17)
- und Geruchsverlust	°1	1 (1/17)
	°2	3 (3/17)
Lymphödem		5 (29,4)
Kieferklemme		2 (2/17)

### 3.2.10. Tumorstatus nach Therapie

Zum Ende der Behandlung zeigten sich nach durchgeführter Diagnostik (CT, Endoskopie, Sonographie) bei fünf (29,4%) der Patienten eine vollständige Remission. Acht (47,1%) Patienten hatten eine partielle Remission und zwei (2/17) Patienten eine no change Situation. Keine weitere Aussage über den Remissionstatus konnte bei zwei (2/17) Patienten getroffen werden (Abb. 37).

**Abb. 37:** Tumorstatus nach durchgeführter Behandlung

Bei den Patienten mit einer Radiochemotherapie sahen wir bei drei (3/8) Patienten eine komplette Remission. Fünf (62,5%) Patienten erreichten eine partielle Remission. Eine no change- Situation trat nicht auf. Bei den Patienten mit alleiniger Radiotherapie waren zum Ende der Behandlung 2 (2/9) Patienten in einer kompletten Remission, drei (3/9) Patienten zeigten in den Untersuchungen eine

partielle Remission. Bei zwei (2/9) Patienten wurde nach Behandlung keine Änderung der Tumorgroße festgestellt (no change). Zwei Patienten konnten aufgrund nicht vorhandener Daten nicht ausgewertet werden.

### **3.2.11. Rezidivverhalten**

Bei fünf (29,4%) Patienten wurde ein Rezidiv ihrer Tumorerkrankung festgestellt. Sechs (35,3%) Patienten waren nach den weiterführenden Untersuchungen rezidivfrei. In sechs (35,5%) Patientenfällen konnte aufgrund unzureichender und fehlender Datenlage keine Aussage über das Rezidivverhalten getroffen werden.

Ein (1/17) Patient hatte ein Frührezidiv infraorbital drei Monate nach seiner Tumorbehandlung. Drei (3/17) Patienten bekamen ein Lokalrezidiv 11 Monate, 21 Monate und 30 Monate nach Therapie. Einer (1/17) entwickelte ein Rezidiv im Bereich der Rhinobasis 22 Monate nach Therapieende.

### **3.2.12. Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse**

Aufgrund der zu geringen Fallzahlen bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen wurden keine unabhängigen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse aufgestellt.

## 4. Diskussion

### 4.1. Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom

#### 4.1.1. Patienten- und Tumorcharakteristika

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten stellen eine Auswahl aus der Gesamtheit der Nasopharynxkarzinome dar, die im Zeitraum 01.01.1990 bis 31.12.2002 an der Klinik für Strahlentherapie, der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohren- Krankheiten und der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock behandelt wurden. Insgesamt wurde eine strahlentherapeutische Therapie bei 39 Patienten durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen war ein Vergleich innerhalb der Gruppen nicht sinnvoll, es erfolgte deshalb ein allgemeiner Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur.

Das mediane Alter lag in der vorliegenden Arbeit bei 55 Jahren. Die Altersverteilung entspricht den in der Literatur angegebenen Daten.

In der randomisierten Phase III Intergroup Studie 0099<sup>5</sup> lag das mediane Alter bei 52 Jahren. Im VUMCA I Trial<sup>130</sup> wurde ein medianes Alter von 42 (im Arm CT+RT) und 44 (im Arm RT) Jahren angegeben. In anderen Arbeiten werden mediane Altersangaben von 43–61 Jahren beschrieben.<sup>20,21,22,51,58,72,73,96,105,118</sup> Hinsichtlich der Geschlechterverteilung überwiegt beim Nasopharynxkarzinom das männliche Geschlecht mit 65,0-79,0%. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten beträgt im Schnitt 3 bis 4:1.<sup>76,100,105,107,114,131,137</sup>

Im untersuchten Gesamtkollektiv fand sich mit 74,4% ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, was mit den Literaturdaten vergleichbar ist. Der Großteil der behandelten Patienten an der Klinik für Strahlentherapie in Rostock befand sich im UICC-Stadium IV. Insgesamt wurden 24/39 (61,5%) Patienten mit einem UICC IV-Stadium behandelt. In Auswertungen zum Nasopharynxkarzinom im UICC-Stadium III und IV fand sich auch in der Literatur ein Überwiegen des UICC IV-Stadiums mit 63,0-86,0%.<sup>5,6,51,58,114,129,131</sup>

Eine Eigenschaft der Nasopharynxkarzinome ist die frühe lymphogene cervicale Metastasierung. Häufig sind die Lymphknotenschwellungen das initiale Symptom der Erkrankung.<sup>73</sup>

Im Gesamtkollektiv von 39 Patienten hatten 23 (59,0%) bei Erstdiagnose cervicale Lymphknotenmetastasen.

Die Staginguntersuchungen in der untersuchten Population umfassten wie auch bei Okita et. al<sup>97</sup> und Caglar et. al<sup>14</sup> beschriebenen Untersuchungen als Primärdiagnostik eine Panendoskopie mit PE, des weiteren ein CT vom Hals, eine Sonographie des Halses und der angrenzenden Schädelbasis und in einigen Fällen zur besseren Beurteilung der Weichteile ein MRT. Zusätzlich erhielten alle Patienten ein Rö- Thorax, eine Sonographie des Abdomens und häufig auch schon primär eine Skelettszintigraphie.

## 4.1.2. Überlebensdaten

### 4.1.2.1. Überleben und Radiotherapie

Das Nasopharynxkarzinom ist ein strahlensensibler Tumor. Trotz Intensivierung der Behandlungstrategien ist die Langzeitprognose immer noch schlecht. Durch eine alleinige Strahlentherapie lassen sich dosis- und stadienabhängig Überlebensraten von 40,0-90,0% erreichen. Die 5-Jahresüberlebensrate in vorliegenden Studien für Stadium IV-Tumore liegt zwischen 28,0 und 35,0%.<sup>33,46,66,90,103</sup> Marcial et al.<sup>90</sup> beschreibt eine 5-Jahresüberlebensrate für alle Tumorgößen von 40,0%, dabei lag die CR der T3-Tumore bei 81,0% und der T4-Tumore bei 74,0%. Hsu et al.<sup>72</sup> wertete retrospektiv das Überleben von 1.555 Patienten aus, die von 1969 bis 1978 mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt wurden. Hauptsächlich wurden Patienten im Stadium III und IV behandelt, die 1-Jahresüberlebensrate betrug 82,7%, die 2-Jahresüberlebensrate 67,4% und die 5-Jahresüberlebensrate 47,8%.

### 4.1.2.2. Überleben und Chemotherapie

Nasopharynxkarzinome sind chemosensitive Tumore. In durchgeführten Studien zeigte sich, dass vor allen durch den Einsatz von Cisplatin zusätzlich zu einer Radiotherapie das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und das Auftreten von Metastasen verbessert wird.<sup>4,47,58,84,97,98,132</sup>

Ohne ein Cisplatinhaltiges Behandlungsregime konnte in Phase- II - Studien keine Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden.<sup>112,125</sup> Cisplatin ist ein zytotoxisches Agens, welches die größte aktive Wirkung gegen das Nasopharynxkarzinom zeigt. Es verhindert die Reparatur von subletalen Schäden und eine Reoxygenierung bei gleichzeitiger Radiosensibilisierung.<sup>5</sup> Eine Überschneidung des Nebenwirkungsprofils zur Radiotherapie besteht nicht.<sup>108</sup>

Die Intergroup- Studie 0099<sup>5</sup> verglich in einer randomisierten Phase III-Studie eine Kombination aus Radiotherapie und Cisplatinhaltiger Chemotherapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie mit Cis/5-FU versus einer alleinigen normalfraktionierten Radiotherapie. Im Radiochemotherapiearm zeigt sich ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (PFS 69,0% vs. 24,0%, OS 78,0% vs. 47,0%). Sowohl Wee et al.<sup>132</sup> als auch bereits Cooper et al.<sup>29</sup> und Tan et al.<sup>117</sup> führten Studien mit einem ähnlichem Behandlungskonzept durch und erhielten vergleichbare Resultate wie die Intergroup- Studie 0099<sup>5</sup>.

Cooper et al.<sup>29</sup> konnte diese Ergebnisse in seiner Studie mit einer Kombinationsbehandlung bestehend aus Radiatio und simultaner Gabe von Cisplatin sowie adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU bestätigen. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug 93,0%, das krankheitsfreie Überleben 65,0%. Baujat et al.<sup>7</sup> zeigte in seiner Metaanalyse von acht randomisierten Studien mit insgesamt 1.753 Patienten,



dass durch eine zusätzliche Gabe einer Chemotherapie eine geringe aber signifikante Verbesserung des OS und des DFS erreicht werden konnte. Der Effekt wurde besonders deutlich bei der simultanen Gabe der Chemotherapie zur Radiotherapie.

In der vorliegenden Auswertung erhielten 28 Patienten eine Kombinationsbehandlung aus Radiotherapie und simultaner Chemotherapie. Dabei wurde bevorzugt eine Polychemotherapie aus Cisplatin und einer 5-FU Dauerinfusion eingesetzt. Unsere Ergebnisse konnten einen tendenziellen Überlebensvorteil der RCT gegenüber einer alleinigen RT darstellen. Die Patienten mit einer alleinigen Radiotherapie überlebten im Median 55,0 Monate, Patienten mit einer Radiochemotherapie 61,0 Monate. Dies liegt im Vergleich mit den Literaturdaten im Trend, eine weitere Subanalyse der Rostocker Daten war aufgrund der geringen Fallzahlen allerdings nicht möglich.

In unserem Auswertungszeitraum erhielt kein Patient eine Induktionschemotherapie. Diese wird in der Literatur sehr widersprüchlich bewertet. Teo et al.<sup>121</sup> führte 1995 (bei lymphknotenpositiven Patienten) eine neoadjuvante Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin durch. Im N1-Stadium stellte Teo et al. eine schlechtere lokale Kontrolle fest, Unterschiede im Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und der Fernmetastasenrate zeigten sich nicht. Letztendlich empfiehlt er keine routinemäßige Applikation einer neoadjuvanten Chemotherapie außerhalb prospektiver randomisierter Studien.

Mostafa et al.<sup>93</sup> zeigte, dass durch eine Induktionschemotherapie vor einer RCT die lokale Tumorkontrolle verbessert als auch die Fernmetastasenrate verringert wird. Dies allerdings ohne Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate. Letztendlich schaffte es auch der VUMCA I Trial<sup>130</sup> mit seiner neoadjuvanten Chemotherapie mit Cis/Epi/Bleo nicht, eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate festzustellen. Das krankheitsfreie Überleben war im Chemotherapiearm signifikant verbessert ( $p < 0,01$ ). Liang et al.<sup>83</sup> stattdessen konnte nachweisen, dass durch eine Induktionschemotherapie mit 5-FU/Cis und nachfolgender RCT sich das Gesamtüberleben signifikant verbesserte ( $p < 0,05$ ).

Bei Chua et al.<sup>28</sup> konnten durch eine Induktionschemotherapie mit Cis/Epirubicin keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, allerdings zeigte sich ein leicht verbesserter Trend in der Lymphknotenkontrolle im Kombinationsarm.

#### 4.1.3. Nebenwirkungen

##### *Akuttoxizität*

Die hauptsächlich nichthämatologisch auftretenden Akuttoxizitäten im untersuchten Patientengut betrafen die Haut- und Schleimhäute. Hämatologische Nebenwirkungen zeigten sich in der Leuko- und Thrombozytenreihe.

Insgesamt entwickelten 15,4% der Patienten eine Mukositis °3, 15,4% der Patienten eine Ösophagitis °3 und 12,8% Patienten eine Dermatitis °3. Nur ein Patient (1/39) klagte über eine Xerostomie °3,

wesentlich häufiger trat mit 41,0%. eine mildere Xerostomie auf (CTC °2). Eine °4-Toxizität wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht gefunden.

In weiteren Studien zur Behandlung von Nasopharynxkarzinomen zeigt sich ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. Eine Mukositis °3 wird bei 10,0-45,0% der behandelten Patienten angegeben.<sup>18,21,27,42,84,93,114,130,135</sup>

Eine Ursache der vergleichsweise geringen Mukositisrate in unseren Auswertungen ist ein Effekt der lückenhaften und teilweise fehlenden Dokumentation in den vorliegenden Akten.

In seiner durchgeführten Studie mit begleitender Paclitaxel- und 5-FU-Gabe zur Radiotherapie konnte Wong et al.<sup>133</sup> sogar eine Mukositisrate von 81,0% (CTC° 3-4) aufzeigen.

Wu et al.<sup>135</sup> untersuchte 2005 die Lebensqualität von 192 bestrahlten Nasopharynxkarzinomen. Vorwiegend trat eine Xerostomie auf, gefolgt von Geschmacks- und Geruchseinschränkungen sowie einer Dysphagie. Eine Regressionsanalyse zeigte, dass diese Komplikationen unabhängige Faktoren waren, die die Lebensqualität einschränkten. Eine Dysphagie als auch Odynophagie führt zusätzlich zu der schon vorhandenen Tumorkachexie zu einer Unterernährung. Diese wiederum ist assoziiert mit einem schlechteren Therapieansprechen, einer Immunsuppression, Wundheilungsstörungen und einem schlechteren Überleben.

Van Bokhost- de van der Schueren et al.<sup>127</sup> konnte in einer prospektiv randomisierten Studie bei operierten Kopf-Halstumoren nachweisen, dass eine zusätzliche enterale Ernährung die Lebensqualität verbesserte. Auch Daly et al.<sup>32</sup> zeigte ein besseres Outcome der Patienten mit Oropharynxkarzinomen, die eine zusätzliche Ernährung über eine PEG-Sonde erhielten. Sowohl die Kalorien- als auch Proteinzufuhr konnten erhöht werden, das Tumoransprechen veränderte sich allerdings nicht.

Thiel et al.<sup>123</sup> bestätigte in seinen Ausführung die große Bedeutung einer zusätzlichen Ernährungstherapie schon während der Radiotherapie, denn eine Mangelernährung, sei es nun durch den Tumor selber oder aber durch die Tumorbehandlung, führe zu einer vermeidbaren zusätzlichen Erhöhung der Mortalität und Morbidität der Tumorbehandlung.

In der Rostocker Auswertung hinsichtlich des angegebenen Gewichtsverlusts vor Therapiebeginn zeigte sich eine deutlich längere Überlebenszeit der Patienten, die vor Therapiebeginn keinen Gewichtsverlust angaben. Sie überlebten im Median 78,0 Monate. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten mit aufgeführtem Gewichtsverlust vor durchgeführter Therapie eine mediane Überlebenszeit von 23,0 Monaten. Die Unterschiede waren signifikant (p=0,0013). Eine zusätzliche Ernährung über die PEG-Sonde konnte in unserer Auswertung allerdings kein Benefit im Überleben zeigen (62,0 Monate mediane Überlebenszeit ohne PEG- Ernährung vs. 61,0 Monate mit PEG- Ernährung, p=0,187).

Eine Abhängigkeit der Mukositis-, Xerostomie- als auch Dermatitisrate wird von einer zusätzlichen Chemotherapie und von der Bestrahlungsplanung beschrieben.

Kam et al.<sup>77</sup> wies in einer prospektiven randomisierten Studie bei Frühstadien des Nasopharynxkarzinom nach, dass durch eine Intensität- modulierten Radiotherapie unter Schutz der

Parotisdrüse im Gegensatz zu einer 2D-geplanten Radiotherapie die Xerostomierate nach einem Jahr der Behandlung geringer war als im 2D-RT-Arm (39,3% vs. 82,1%,  $p=0,001$ ). Die stimulierte Speicheldrüsenrate (0,41 vs. 0,20,  $p=0,001$ ) als auch die Parotisflußrate (0,9 vs. 0,05,  $p<0,0001$ ) waren im IMRT-Arm höher. Subjektiv konnten alle Patienten, sowohl im IMRT-Arm, als auch die 2D-geplanten Patienten, keinen Unterschied beschreiben, so dass nicht nur die Parotis, sondern alle anderen Speicheldrüsen geschützt werden müssen.

Münter et al.<sup>95</sup> erweiterte in seiner Radiotherapie mit IMRT das Zielvolumen und bestrahlte sowohl den Primärtumor als auch die Lymphknoten. Die IMRT-Technik konnte sowohl Über- als auch Unterdosierungen am Zielvolumen vermeiden und durch die bessere Schonung der Parotis eine Xerostomie deutlich einschränken. Hsiung et al.<sup>71</sup> konnte durch die IMRT eine Homogenisierung des Zielvolumens erreichen und bestätigte so die Aussage von Münter et al..

Fang et al.<sup>46</sup> sah während laufender Behandlung keinen Unterschied in den Nebenwirkungen bei Patienten mit IMRT gegenüber den Patienten mit einer 3D-geplanten Radiotherapie. Hier zeigte sich erst in der Rekonvaleszenzphase drei Monate nach stattgefundener Therapie ein signifikanter Vorteil der Patienten in der IMRT-Gruppe in der Lebensqualität, dem Fatigue-Syndrom, im Geschmack- und im Geruchsempfinden, einer Mundtrockenheit und einem generellen Krankheitsgefühl.

Als weiteren Einflussfaktoren auf Ausprägung einer therapiebedingten Mukositis fanden wir in der durchgeführten Auswertung auch die Tumorgöße. Fünf (18,5%) Patienten mit einem T3/4-Tumor entwickelten im Laufe der Behandlung eine Mukositis CTC  $\geq 3$ . Bei den kleineren Tumorstadien (T1, T2) trat bei einem Patienten (1/39) eine Mukositis CTC  $\geq 3$  auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p=0,388$ ). Die ausgeprägteren Tumorgößen verlangten ein größeres Bestrahlungsvolumen unter Einschluss eines größeren Schleimhautareals. Epstein et al.<sup>43</sup> bestätigte unsere Ergebnisse und zeigte auch in seinen Auswertungen eine signifikante Abhängigkeit der Mukositis und Dysphagie von der Tumorgöße. Tian et al.<sup>124</sup> griff das Konzept der Intergroup 0099-Studie auf und führte eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin gefolgt von Cis/5-FU durch. Durch die zusätzliche Chemotherapiegabe während der RT kam es zu einer höheren Inzidenz von akuten Nebenwirkungen  $\geq 3/4$ . Diese wiederum betrafen hauptsächlich die Haut und die Schleimhäute (Mukositis 25,7%, Dermatitis 8,1%). Der VUMCA I Trial<sup>130</sup> konnte auch eine höhere Akuttoxizität im RCT-Arm herausarbeiten, dies vorallendingen bedingt durch 14 therapiebedingte Todesfälle im Chemotherapiearm. Auch Tian et al.<sup>124</sup> konnte durch eine zusätzliche Chemotherapie zeigen, dass mehr Akuttoxizitäten im RCT-Arm auftreten.

Beim Vergleich der auftretenden Nebenwirkungen im Radiochemotherapiearm gegenüber dem Radiotherapiearm in unserer Population zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer höhergradigen (CTC  $\geq 3$ ) Xerostomie, einer Radiodermatitis und einer Mukositis. In unserer Auswertung sind die applizierten Chemotherapien zur RT sehr inhomogen mit unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen und Interaktionen mit der Strahlentherapie. Ein Vergleich war dadurch nur

eingeschränkt möglich. Als weiteren Effekt sehen wir auch hier eine unzureichende auswertbare Datenlage, die die Ergebnisse dadurch auch verändert.

Bei einer alleinigen Bestrahlung werden nur sehr selten hämatotoxische Nebenwirkungen gesehen, diese stehen im wesentlichen Zusammenhang mit der verabreichten Chemotherapie. In der vorliegenden Arbeit fanden sich bei nur drei Patienten (3/28), die in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, <sup>3</sup>-Toxizitäten. Diese betrafen die Leukozyten- und Thrombozytenreihe. <sup>4</sup>-Toxizitäten wurden bei den hämatologischen Nebenwirkungen nicht beobachtet. Im Literaturvergleich liegen wir damit deutlich unter der sonst auftretenden Hämatotoxizität von 15,0 bis 40,0% bei zusätzlicher Gabe einer Chemotherapie.<sup>97</sup>

Grüner et al.<sup>58</sup> konnte bei 38,0% der Patienten mit einer RCT eine Leukopenie CTC <sup>3</sup> nachweisen.

Zu einer <sup>4</sup>-Toxizität in Form einer Leukopenie kam es bei 13,0% der Patienten, eine febrile Neutropenie trat nicht auf.

### *Spättoxizität*

Eine schwerwiegende Spättoxizität trat in unseren Auswertungen nicht auf. Hauptsächlich zeigten sich Langzeitnebenwirkungen wiederum im Haut- und Schleimhautbereich.

59,0% der Patienten bemerkten eine langfristige Mundtrockenheit. 20,5% Schluckbeschwerden und 35,9% der Patienten Geschmackseinschränkungen. Noch über Jahre berichteten Patienten über Geschmacksirritationen. Epstein et al.<sup>42</sup> konnte bei seinem untersuchtem Patientengut nach durchgeführter Radiotherapie nachweisen, dass auch noch nach sechs Monaten der Ausgangszustand im Haut- und Schleimhautbereich vor RT nicht wieder hergestellt und die Lebensqualität der behandelten Patienten dadurch immer noch eingeschränkt war.

Eine chronische Radiodermatitis zeigte sich bei 17 (43,6%) Patienten. Zehn (25,6%) Patienten hatten ein chronisches Lymphödem, welches besonders submental, aber auch cervical und seltener im Wangenbereich auftrat. Eine Kieferklemme, bedingt durch eine subkutane Fibrose im Bereich des Kiefergelenkes, trat bei vier (4/39) Patienten auf. Die Einschränkung der Kieferbeweglichkeit konnten auch Richter<sup>104</sup> bei vier von 16 Patienten und Papavasiliou et al.<sup>101</sup> bei 17 von 149 bestrahlten Patienten finden.

Insgesamt zeigt sich im Vergleich mit der vorliegenden Literatur ein ähnliches Nebenwirkungsprofil, besonders im Haut- als auch Schleimhautbereich.<sup>58,100,103,107,124</sup>

Garden et al.<sup>51</sup> und Teo et al.<sup>120</sup> beschrieben zusätzlich seltene Spätnebenwirkung mit Schädigungen am Zentralnervensystem (Strahlenmyelitis, Schäden im Temporallappenbereich, Hirnnerven). Bei Garden et al.<sup>51</sup> entwickelte ein Patient (1/122) eine kraniale Neuropathie.

Teo et al.<sup>120</sup> begründet dies durch die vorliegende 2D-geplante akzelerierte hyperfraktionierte Bestrahlungstechnik. ZNS- Veränderungen konnten wir in der durchgeführten Auswertung nicht beobachten, aufgrund der hauptsächlich 3D- gestützten Bestrahlungsplanung des Zielvolumens. Dadurch werden eine optimalere Dosisverteilung am Primärtumor sowie ein besserer Schutz des

Normalgewebes erreicht. Das zentrale Nervensystem - wie der Temporallappen - konnte wirkungsvoll geschützt werden.<sup>98,140</sup>

Die radiogenen Spättoxizitäten in der vorliegenden Auswertung zeigten keinen signifikanten Unterschied im RT- Arm gegenüber dem RCT- Arm. Auch bei Grüner et al.<sup>58</sup> unterschieden sich die Spättoxizitäten in beiden Behandlungsmodalitäten (RT vs. RCT) nicht. Es wurden nur zwei 2-Toxizitäten am Innenohr nach simultaner RCT mit Cisplatin festgestellt.

#### 4.1.4. Einfluss des Rauchens

Der Einfluss von Rauchen auf das Risiko, an einem Nasopharynxkarzinomen zu erkranken, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Inhalatives Rauchen wird als mögliche Ursache für das Entstehen eines Nasopharynxkarzinom gesehen. Mabuchi et al.<sup>88</sup> zeigt einen signifikanten Einfluss zwischen Nikotinabusus und dem nasopharyngealen Karzinom. Auch Chen et al.<sup>20</sup> konnte in einer 1990 durchgeführten Studie diesen negativen Einfluss erkennen. In unserem Patientengut zeichnete sich mit 56,4% der Patienten ein Überwiegen der Raucher ab. Im Gegensatz zu 43,6% der Patienten, die in ihrer Anamnese keinen Nikotinabusus aufwiesen. Auch Farias et al.<sup>47</sup> konnte in einer 2003 durchgeführten Studie 50,3% Raucher einschließen.

Cheng et al.<sup>22</sup> wies nach, dass erst ein Nikotinabusus über 25 Jahre das Risiko erhöhte, an einem Nasopharynxkarzinom zu erkranken. Bemerkenswerter Weise hatten sowohl das Alter, mit welchem man anfang zu rauchen, das inhalative Rauchen, als auch die pack- years keinen signifikanten Einfluss auf das Entstehen. Auch ein langjähriges Passivrauchen in Kindheit und als Erwachsener hatte keinen signifikanten Einfluss. In einer Fall-Kontroll-Studie von Zhu et al.<sup>141</sup> wurden 131 amerikanische Männer mit einem Nasopharynxkarzinom und ihrem Rauchverhalten untersucht und es zeigte sich, dass sich bei einem regelmäßigen Nikotinabusus das Risiko an diesem Tumor zu erkranken um mehr als das Doppelte erhöhte. Das Risiko war signifikant bei einer regelmäßigen Nikotinzufuhr über 25 Jahre. In einer case- control- Studie von Vaughan et al.<sup>128</sup> zeigt sich auch der Einfluss eines Nikotinabusus auf Nasopharynxkarzinome, hier aber nur auf differenzierte Plattenepithelkarzinome mit einer Raucheranamnese von über 60 pack years. Undifferenzierte oder nicht verhornende Karzinome standen in keinem Zusammenhang mit dem Nasopharynxkarzinom.

Im Gegensatz dazu wird von einigen Autoren kein Zusammenhang zwischen dem Nasopharynxkarzinom und einem Nikotinabusus gesehen.<sup>113</sup>

Auch Armstrong et al.<sup>3</sup> konnte keinen Zusammenhang zwischen Nasopharynxkarzinomen und Tabakgenuss erkennen, allerdings fand seine Arbeitsgruppe einen signifikanten Zusammenhang mit Stäuben in Steinminen oder im Straßenbau.

In unserer Auswertung konnten wir beim Vergleich der Überlebensraten zwischen den behandelten Rauchern und Nichtrauchern zusätzlich einen signifikanten Unterschied der medianen Überlebenszeit

sehen. Die Raucher überlebten im Median 27,0 Monate, die Nichtraucher hatten eine mediane Überlebenszeit von 73,0 Monaten ( $p=0,034$ ).

#### 4.1.5. Prognosefaktoren

Die **Gewebshistologie** stellte sich in unseren Auswertungen als möglicher Prognosefaktor für das Gesamtüberleben heraus.

Bei den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom betrug die mediane Überlebenszeit 55 Monate. Der Patient mit einem undifferenzierten Karzinom (WHO-Stadium III) verstarb nach 78 Monaten. Patienten mit einem lymphoepithelialen Karzinom wiesen eine mediane Überlebenszeit von 73 Monaten auf. Bei den behandelten Patienten mit einem nasopharyngealen Karzinom verstarb ein Patient nach 14, ein anderer Patient nach 27 Monaten nach Diagnosestellung. Drei Patienten lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Ein Patient mit einem adenoidzystischen Karzinom verstarb 62 Monate nach Diagnosestellung, ein Patient mit dieser Tumorphistologie lebte zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Der Einfluss der Gewebshistologie auf das Überleben konnte von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt werden.<sup>33,52,91,93</sup> Gears et al.<sup>52</sup> konnte nachweisen, dass die nicht lymphoepitheliale Gewebshistologie ein unabhängiger prognostischer Faktor für das krankheitsspezifische Überleben ist. Bei Palazzi et al.<sup>100</sup> hatten die Patienten mit einer Histologie WHO °I-II eine signifikant schlechtere 5-Jahresüberlebensrate gegenüber den Patienten mit einer Histologie WHO °III. Ebenso konnte Mostafa et al.<sup>93</sup> in seinen Auswertungen eine bessere Tendenz im Überleben in der Gruppe der undifferenzierten Karzinome erkennen. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant. Marks et al.<sup>91</sup> zeigte in seiner Arbeitsgruppe in der Auswertung von 5.069 Patienten in den USA mit einem Nasopharynxkarzinom zum einen mit 75,0% das Überwiegen der verhornenden Plattenepithelkarzinome und zum anderen ein besseres Überleben der Patienten mit einem nichtverhornenden und undifferenzierten Karzinom im Vergleich zu den verhornenden Karzinomen (5-Jahresüberlebensrate 65,0% vs. 37,0%). In einigen Studien wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen der Histologie und dem Überleben erkannt.<sup>47,51,118,129</sup>

Ein **fortgeschrittenes Lebensalter** (> 60 Lebensjahren) als auch das **Patientengeschlecht** waren in unseren Auswertungen keine prognostischen Faktoren. Allerdings ergab sich prozentual eine verbesserte Überlebensrate der Patienten unter oder gleich 60 Lebensjahre mit einer medianen Überlebenszeit von 73 Monate im Gegensatz zu den über Sechzigjährigen mit einer medianen Überlebenszeit von 61 Monaten ( $p=0,09$ ).

Ein Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Geschlechtern ergab keine signifikanten Unterschiede. Die weiblichen Patienten hatten eine tendenziell bessere mediane Überlebenszeit von 73 versus 61 Monaten bei den männlichen Patienten.

Farias et al.<sup>47</sup> und Özyar et al.<sup>98</sup> untersuchten in ihren Arbeitsgruppen den prognostischen Einfluss des Alters und betrachteten dabei die jüngeren Patientengruppen unter 40 Lebensjahren mit den älteren Patienten. Beide Arbeitsgruppen zeigten unabhängig voneinander in ihren Studien mit einem vergleichbaren cisplatinhaltigen Behandlungsregime analog zu unseren Daten, dass ein Patientenalter über 40 Jahre ein statistisch signifikanter prognostischer Faktor mit einem negativen Effekt auf das Gesamtüberleben ist. Bei seinen Untersuchungen von 1.605 Patienten mit alleiniger Radiotherapie konnte auch Huang et al.<sup>73</sup> einen Einfluss des Alters auf das Überleben feststellen, dabei zeigten die jüngeren Patienten ein besseres Überleben im Gegensatz zu den älteren Patienten (Lebensalter < 60 Lebensjahre 5-Jahresüberlebensrate von 29,0% vs. 40,6% bei den unter 40-Jährigen). Auch zeigte Huang einen Überlebensvorteil für das weibliche Geschlecht, allerdings bei ausschließlich radiotherapierten Patienten in Form einer Kobaltbestrahlung, eine Chemotherapie erhielt kein Patient. Ebenso konnten auch Grüner et al.<sup>58</sup> bei Patienten mit einer RCT und Teo et al.<sup>121</sup> in einer alleinig bestrahlten Patientenkohorte sowie in einer retrospektiven Studie mit neoadjuvanter Chemotherapie das männliche Geschlecht als signifikant prognostischen Faktor für ein schlechteres Überleben nachweisen. Einige Autoren konnten dagegen zeigen, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht keinen prognostischen Einfluss auf das Überleben hatten.<sup>7,81,129</sup>

Bei Yu et al.<sup>138</sup> und bei Kalogera- Fountzila et al.<sup>76</sup> war auch die **T-Klassifikation** ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben. Tang et al.<sup>118</sup> zeigte auch einen Einfluss der T-Klassifikation auf das Überleben, allerdings war diese in seinen Auswertungen nicht signifikant ( $p=0,08$ ).

Im Gegensatz zu diesen Arbeiten konnten wir in unseren Auswertungen keinen Einfluss der T-Klassifikation auf die Überlebenszeit finden. Es zeigte sich allerdings eine nicht signifikante Verschlechterung der durchschnittlichen Überlebenszeit in den höheren T-Stadien (T3/4) gegenüber den kleineren Tumorstadien (T1/2), ( $p=0,23$ ).

Sowohl Garden et al.<sup>51</sup> und Teo et al.<sup>119</sup> sahen ebenfalls keinen prognostischen Einfluss der Tumorgroße auf das Gesamtüberleben.

Als wesentlichen Einflussfaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens wird von einigen Autoren auch eine **Schädelbasisinfiltration** bei Erstdiagnose beschrieben.<sup>47,119</sup>

Huang et al.<sup>73</sup> wies nach, dass eine Schädelknochendestruktion bei alleinig bestrahlten Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom einen geringen Effekt auf die Überlebensrate hatte. Erst eine Nerveninfiltration verschlechterte die Überlebenszeit. Eine Kombination von beiden Ereignissen allerdings verschlechterte die Prognose enorm.

In unserer Arbeit konnten wir in den Auswertungen diesen Einfluss nicht erkennen. Die Patienten mit Schädelbasisinfiltration überlebten im Median 73 Monate, im Gegensatz zu 61 Monaten bei den Patienten ohne Schädelbasisinfiltration ( $p=0,94$ ). Aufgrund der wenigen Patienten im Beobachtungszeitraum konnten wir diesen Einfluss in unserem Patientengut nicht herausarbeiten.

Aufgrund der späten Diagnosestellung werden die meisten Patienten in lokal fortgeschrittenen Stadien behandelt, häufig schon mit Lymphknotenmetastasen im N2- oder N3-Stadium. In unserer Patientengruppe waren bei Erstdiagnose 23 Patienten in einem fortgeschrittenen N+-Lymphknotenstatus. Auch der **Lymphknotenstatus** ist in der vorliegenden Arbeit kein prognostischer Faktor. Allerdings zeigt sich beim Vergleich der Überlebenszeiten ein signifikanter Vorteil der Patienten im N0-Stadium. 11/12 Patienten in der N0-Gruppe lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Die Patienten im fortgeschrittenen N+- Stadium hatten eine mediane Überlebenszeit von 61 Monaten ( $p=0,0081$ ).

Chua et al.<sup>27</sup> zeigte, dass durch eine zusätzliche Chemotherapie zur Radiotherapie die schlechte Prognose im N3-Stadium wesentlich verbessert wird. Durch eine alleinige Radiotherapie erreicht man zwar eine lokale Kontrolle, bedingt durch das N3-Stadium kommt es aber häufig zur systemischen Metastasierung.

#### **4.1.6. Aussichten in der Behandlung des Nasopharynxkarzinom**

Nasopharynxkarzinome stellen aufgrund ihrer speziellen anatomischen Lage und einer Vielzahl von kritischen Strukturen um das Zielvolumen herum eine besondere Herausforderung an die Bestrahlungsplanung und an das Bestrahlungsvolumen. Der Vorteil einer IMRT wurde in Studien demonstriert. Nicht nur die lokale Kontrolle, sondern auch eine Reduktion von Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Xerostomie, konnten gezeigt werden.<sup>71,77,95</sup>

Taheri-Kadkhoda et al.<sup>116</sup> kombinierte in einer kleinen Patientengruppe von acht Patienten eine Photon- mit einer Protontherapie. Es zeigte sich, dass sowohl bei der IMRT als auch bei der IMPT die Dosis im Zielvolumen gleich war. Allerdings erreichte er durch die IMPT eine Dosiskonformität im Zielgebiet als auch eine weitere Reduktion der Dosis in Risikoorganen.

Ein weiteres Problem ist die Behandlung von Lokalrezidiven. Als viel versprechend zeigt sich hier die stereotaktische Bestrahlung. Chua et al.<sup>26</sup> erreichte sehr gute 5-Jahresüberlebensrate mit einer stereotaktischen Bestrahlung. Sein von seiner Arbeitsgruppe entwickelter Score wertete unterschiedliche Faktoren (Zeitintervall zur Primärbehandlung, Rezidivtumorstadium, Tumolvolumen) aus und konnte durch diesen Score Patienten herausfiltern, die von der stereotaktischen Behandlung sehr gut profitieren würden.



Wu et al.<sup>134</sup> führte auch bei Patienten mit Lokalrezidiven eines Nasopharynxkarzinoms eine stereotaktische Radiotherapie durch. Dies allerdings nicht als Einzeiltradiotherapie sondern in drei (Gruppe 1) oder sechs (Gruppe 2) Fraktionen. Es zeigte sich bei den Patienten eine befriedigende Tumorkontrolle mit einer CR- Rate von 66,0% in der Gruppe 1 und 63,0% in der Gruppe 2 mit einem zudem geringen Risiko von therapiebedingten Komplikationen.

Erfolgsversprechende Neuerungen werden aber auch in der Ergänzung oder Veränderung der systemischen Therapie unternommen. Vor allendingen die Verwendung oraler Chemotherapeutika oder Antikörper wurde in mehreren Phase- II- Studien untersucht. Li et al.<sup>82</sup> kombinierte in seiner Arbeitsgruppe die bekannte Substanz Cisplatin mit Capecitabine bei metastasierten Nasopharynxkarzinomen. Er erreichte eine mediane Überlebenszeit in der metastasierten Situation von 13,3 Monaten mit tolerablen Toxizitäten. Zusätzlich konnte die Compliance beim Patienten aufgrund der besseren und leichteren Applikation verbessert werden.

Chua et al.<sup>24</sup> applizierte Capecitabine als single drug bei rezidierten und metastasierten Nasopharynxkarzinomen. Die mittlere Überlebenszeit betrug 14 Monate. An Nebenwirkungen trat ein Hand-Fuß-Syndrom in 86,0% der Fälle, in 25,0% der Fälle sogar °3. Es zeigte sich aber auch, dass das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms mit dem Therapieansprechen eng verbunden war.

In einer Phase- II- Studie verwendete Chua et al.<sup>25</sup> Gefitinib bei Patienten, die mit einer oder mehreren platinhaltigen Chemotherapien vorbehandelt wurden. Die guten Erfolge, die zum Beispiel mit diesem Medikament in der Behandlung des NSCLC erzielt werden konnten, bestätigten sich hier leider nicht. Trotz tolerabler Toxizitäten waren die Ansprechraten sehr gering. Kein Patient erreichte eine partielle oder komplette Remission.

Elser et al.<sup>40</sup> setzte Sorafenib in der rezidierten oder metastasierten Situation bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und bei Nasopharynxkarzinomen ein. Die mediane Überlebenszeit betrug 4,2 Monate. Er beobachtete dabei nur einige °3- und °4-Toxizitäten. Aufgrund der positiven Ergebnisse schlussfolgerte Elser, dass Sorafenib eine antitumoröse Wirkung bei rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen hat. Eine Kombination mit anderen Substanzen aus der Gruppe der targeted therapy oder eine Kombination mit einer Radiotherapie bietet möglicherweise weitere Therapieansätze. Neben Veränderungen in den Therapieansätzen werden auch zunehmend neue diagnostische Methoden zur genaueren Diagnostik dieser Tumorart genutzt. Lin et al.<sup>86</sup> setzte ein (18)F-FDG PET/CT zur Diagnostik ein. Im Vergleich mit dem herkömmlichen MRT konnte hier das PET/CT Lymphknoten schon frühzeitig erkennen. Metastasen in der Lunge, der Leber und den Knochen waren im MRT noch nicht bildgebend. Im PET/CT wurden diese Absiedlungen allerdings schon erkannt. Ein entsprechendes Anpassen der Therapie wird dadurch eher möglich.

## 4.2. Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom

### 4.2.1. Patienten- und Tumorcharakteristika

Nasennebenhöhlenkarzinome sind bei den Kopf-Hals-Tumoren eine Seltenheit mit einer Häufigkeit von 0,3-1% aller Malignome.<sup>30,92,94,122</sup>

Tumore in dieser Lokalisation verbergen sich häufig hinter den Symptomen einer chronischen Sinusitis, nicht selten kommt es dadurch zu einer Therapieverzögerung.<sup>13,92,94</sup>

Im ausgewerteten Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2002 behandelten wir an der Klinik für Strahlentherapie und an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten der Universität Rostock 17 Patienten. Die Altersverteilung der untersuchten Patienten mit einem Median von 63 Jahren bei den Männern und 64 Jahren bei den Frauen entsprach den in der Literatur angegebenen Daten für Patienten mit einem sinunasalen Karzinom.<sup>10,30,56,75</sup> Hinsichtlich der Geschlechterverteilung überwiegt bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen das männliche Geschlecht mit 50,0-75,0%.<sup>8,56,99</sup>

Dies stimmt weitestgehend mit unseren Ergebnissen überein. Mit 70,6% (zwölf Patienten) fand sich ein Überwiegen der männlichen Patienten gegenüber 29,4% (fünf Patienten) weiblicher Patienten in einem Verhältnis von 2,4 zu 1.

Hauptsächlich behandelten wir Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Nur zwei/17 Patienten hatten einen T2-Tumor und zwei/17 Patienten einen T3-Tumor.

Dabei sahen wir im Gegensatz zu den Literaturdaten mit 76,5% ein überdurchschnittliches häufiges Auftreten von T4-Tumoren. Dies entspricht 76,4% der Patienten in einem UICC 4-Stadium. In Auswertungen zum Nasennebenhöhlenkarzinom finden sich in der Literatur die höhergradigen Tumorstadien (T4) mit 52,0-76,0%.<sup>44,59,70,74,80,99,136</sup>

Bei der histologischen Aufarbeitung zeigen sich in den meisten Fällen in der Literatur feingeweblich ein Plattenepithelkarzinom mit 46,0-73,0%, seltener ein Adenokarzinom, adenoidzystische Karzinome und undifferenzierte Karzinome.<sup>13,44,50,56,59,61</sup> In unseren Auswertungen sahen wir eine ähnliche Verteilung, dabei hatten 13 Patienten ein Plattenepithelkarzinom und je zwei Patienten ein adenoidzystisches Karzinom und Adenokarzinom. Im Rahmen der Erstdiagnose findet man bei den Patienten mit sinunasalen Karzinomen cervicale Lymphknotenmetastasen in 4,0-39,0% der Fälle.<sup>15,49,67,74,79</sup> Dies konnten wir in unserer Arbeit mit 35,0% bei Diagnosestellung in die cervicalen Lymphknoten metastasierten Patienten bestätigen.

### 4.2.2. Tumorsymptomatik

Die Auswertung der Tumorsymptomatik zeigt bei über der Hälfte der Patienten eine unspezifische Symptomatik. Bei 82,0% der Patienten bestanden Schmerzen und eine Verstopfung der Nase, 36,0%

der Patienten bemerkten Sehstörungen. Auch bei Dubey et al.<sup>38</sup> standen eine Obstruktion in der Nase, Kopfschmerzen und auch eine Epistaxis im Vordergrund.

Aufgrund der sehr spät einsetzenden und häufig uncharakteristischen Beschwerden werden maligne Nasennebenhöhlentumore nicht selten erst in höhergradigen Tumorstadien diagnostiziert.

Teilweise zeigt sich in der Anamnese, dass einige Patienten mit der Diagnose einer chronischen Sinusitis über einen längeren Zeitraum behandelt wurden.<sup>13,30,75,136</sup>

Dies wiederum erklärt das Vorliegen fortgeschrittener Tumorstadien bei Erstdiagnose. In unserer Arbeit waren 13 Patienten (76,5%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem T4-Stadium.

Bei Dirix et al.<sup>36</sup> waren 32,0% der Patienten in einem T3-Stadium und 52,0% der Patienten in einem T4-Stadium. Ähnliche Verhältnisse wies Le et al.<sup>79</sup> mit 55,0% Patienten in seiner Arbeitsgruppe und Prés et al.<sup>102</sup> in seiner Gruppe mit 77,9% in einer T4-Tumorsituation nach.

Infolgedessen stellt das Fehlen von Früh- oder auch Warnsymptomen ein großes Problem in der Früherkennung der malignen Nasennebenhöhlenkarzinomen dar.

#### **4.2.3. Therapie**

Aufgrund der geringen Fallzahlen sowie der Inhomogenität dieser Tumore in Lokalisation und Histologie gibt es in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen zur optimalen Therapie dieser seltenen Tumore.

Unterschiedliche Therapiemodalitäten werden für diese Tumore empfohlen: eine chirurgische Versorgung, Strahlentherapie und die Kombination von Chirurgie und prä- oder postoperativer Strahlentherapie. Die Therapie der Wahl bei Nasennebenhöhlenkarzinomen ist momentan die chirurgische Versorgung gekoppelt mit einer perkutanen Radiotherapie.<sup>16,19,30,36,70,74,75,78,102</sup>

Die Rolle einer Chemotherapie - sowohl neoadjuvant als auch simultan oder adjuvant- wird unterschiedlich in ihrer Bedeutung gesehen und ist noch nicht eindeutig geklärt.

Wustrow et al.<sup>136</sup> wertete retrospektiv über einen Zeitraum von 33 Jahren 272 Patienten mit einem sinunasalen Karzinom aus. In 70,0% der Fälle wurden die Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T3/4) behandelt. Die Patientengruppe mit alleiniger operativer Versorgung zeigte ein signifikant besseres Therapieansprechen im Gegensatz zur Gruppe mit gekoppelter operativer Versorgung und anschließender Radiotherapie. So empfiehlt die Arbeitsgruppe von Wustrow die Durchführung einer alleinigen definitiven chirurgischen Versorgung ohne Strahlentherapie.

Die Arbeitsgruppe von Frazell<sup>48</sup> konnte nachweisen, dass in einer Patientengruppe, die sowohl mit einer Kombinationsbehandlung bestehend aus OP und Radiotherapie als auch mit einer chirurgischen Versorgung alleine therapiert wurden, der Vorteil eindeutig in der alleinig chirurgisch versorgten Patientengruppe lag. Allerdings wurden diese Ergebnisse nicht in einer kontrollierten Studie erbracht.

Zusätzlich traf Frazell diese Aussage 1963, so dass seine Ergebnisse nicht mehr repräsentativ genug sind für die heutige Zeit.

Ist eine Operation nicht möglich, möglicherweise auch bedingt durch internistische Nebenerkrankungen, so erreicht man mit einer alleinigen Strahlentherapie Überlebensraten von 18,0-45,0%.<sup>15,61,80</sup>

Eine große retrospektive Auswertung von 220 Patienten erbrachte bei Dulguerov<sup>39</sup> eine 5-Jahresüberlebensrate von 57,0% in der Patientengruppe mit alleiniger Bestrahlung, 66,0% in der Patientengruppe mit Bestrahlung und Operation und 79,0% in der Gruppe mit einer alleinigen Operation. In der vorliegenden Arbeit ergibt sich im Gegensatz zu der Aussage von Wustrow ein leichter Vorteil in der Überlebenszeit der Patienten mit einer Kombinationstherapie, die sowohl eine Operation als auch eine anschließende Strahlentherapie umfasst. Die Patienten in der vorliegenden Arbeit, die sowohl operiert als auch radiotherapiert wurden, überlebten im Median 16 Monate länger als die Patienten mit alleiniger Strahlentherapie.

Des Weiteren spielt auch die Chemotherapie eine - wenn gleich kontrovers diskutierte- Rolle in der Behandlung der sinunasalen Karzinome.

In den durchgeführten Auswertungen erhielten acht (47,0%) der Patienten eine Radiochemotherapie. Nur ein Patient wurde nach einer palliativen Tumorverkleinerung mit einer Radiochemotherapie behandelt. Einige Autoren verwenden eine systemische Therapie nur in der palliativen Situation (weit fortgeschrittene oder progrediente Tumore). Dubey et al.<sup>38</sup> setzte bei 31 Patienten mit inoperablen Tumoren oder Tumoren im Stadium der Progression eine Kombinationstherapie aus 5-FU und Cisplatin ein.

In unseren Auswertungen wurde als Leitsubstanz 5-FU genutzt, in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin. Als Monotherapie kamen sowohl Paclitaxel als auch Carboplatin zum Einsatz.

Eine Verbesserung der Überlebenszeit zeigte sich aber nicht, die Patienten mit einer alleinigen Radiotherapie hatten eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten gegenüber 14 Monaten bei den Patienten mit einer Radiochemotherapie.

#### **4.2.4. Nebenwirkungen**

Das Nebenwirkungsprofil der behandelten Patienten in unserer Patientengruppe zeigte sich besonders im Bereich der Haut und der Schleimhäute. Nur fünf (29,4) Patienten entwickelten hämatologische Nebenwirkungen CTC °2, °3 oder °4-Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Insgesamt traten nur fünf °3-Toxizitäten auf, unter anderem eine Mukositis (2/17), Veränderungen im Geschmack (1/17), eine Mundtrockenheit (1/17) und eine Ösophagitis (1/17). Eine radiogene Dermatitis zeigte sich immerhin bei neun/17 Patienten allerdings nur in der maximalen Ausprägung von CTC °2.

Diese Akuttoxizitäten treten häufig bei einer Bestrahlung im Kopf-Halsbereich auf und werden von unterschiedlichen Autorengruppen berichtet.<sup>19,67</sup>

Wird der Nikotinkonsum in Bezug zur Mukositisrate in unserer Arbeit verglichen, zeigt sich kein Unterschied im Auftreten einer Mukositis bei den behandelten Patienten mit Nikotinabusus gegenüber den Nichtrauchern ( $p=0,265$ ).

Aufgrund der speziellen Tumorage spielen bei der chirurgischen als auch radiotherapeutischen Behandlung die Nebenwirkungen im Bereich der Augen eine entscheidende Rolle. In unserer Patientengruppe beobachteten wir bei vier (4/17) Patienten Spätnebenwirkungen im Augenbereich. Diese Patienten berichteten über eine langsam fortschreitende Einschränkung der Sehkraft, bedingt durch eine zunehmende Linsentrübung (Katarakt), eine totale Blindheit trat aber nicht auf. Akuttoxizitäten im Augenbereich wiesen wir nicht nach.

Bei einem (1/17) Patienten wurde der Tumor durch eine Oberkieferresektion entfernt, allerdings konnte bei dieser Operation aufgrund einer Exenteratio orbitae das Auge nicht mit erhalten werden.

Bei den einzelnen Arbeitsgruppen sind die Nebenwirkungen im Augenbereich sehr vielfältig. So berichtet Hicsonmez<sup>67</sup> lediglich bei fünf (12,5%) Patienten über einen Katarakt im ipsilateralen Auge, das kontralaterale Auge war nicht betroffen.

Jansen et al.<sup>74</sup> wiederum berichtete über 24 Komplikationen im Bereich der Augen. Dies reicht von Infektionen und auftretenden Keratokonjunktividen mit nachfolgendem Verlust des Auges, Blindheit, eine Atrophie des Sehnervs, Retinopathie und eine Thrombose im Auge. Gerade bei einer Tumordinfiltration im Sehbereich wurden höhere Toleranzdosen akzeptiert, Toxizitäten im Augenbereich waren nicht selten verhältnismäßig schwer.

Fünf Patienten entwickelten nach 13-22 Monaten bei Le et al.<sup>80</sup> im ipsilateralen Auge eine Blindheit, ein Patient zusätzlich im kontralateralen Auge. Ob es sich in diesem Fall um eine strahlenbedingte Nebenwirkung oder aber auch um eine Blindheit, hervorgerufen durch eine diabetische Retinopathie, handelt, konnte nicht nachgewiesen werden.

Durch eine 3-D-Bestrahlungsplanung litt kein Patient mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom in einer retrospektiven Auswertung einer Patientenkohorte von 85 Patienten von Hoppe et al.<sup>70</sup> an Augenveränderungen °3- oder 4.

## 5. Zusammenfassung

Im Zeitraum von 01/1990 bis 12/2002 wurden 39 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom und 17 Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock vorwiegend mit weit fortgeschrittenen Tumoren im UICC-Stadium III und IV behandelt.

Bei den Nasopharynxkarzinomen erfolgte zur Diagnosesicherung eine PE, eine Operation als palliative Tumorverkleinerung wurde bei einem Patienten (1/39) durchgeführt. Entsprechend geltender Empfehlungen erfolgte eine Radiochemotherapie in 28/39 Fällen, eine alleinige Radiotherapie in 11/39 Fällen. Bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen wurde bei sieben/17 Patienten eine Operation durchgeführt. Die adjuvante Therapie erfolgte als alleinige Radiotherapie oder als Radiochemotherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium und gültigen Empfehlungen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Überlebensdaten der behandelten Patienten ausgewertet. Die Effektivität der Behandlung sowie auftretende Toxizitäten als auch mögliche Prognosefaktoren wurden herausgearbeitet.

Das mediane Alter der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom betrug 55 Jahre, bei den Patienten mit einem sinunasalen Karzinom 63 Jahre. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein Großteil der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom zwischen 45 und 65 Jahre, die Altersverteilung der Nasennebenhöhlenkarzinome zeigte einen zweigipfligen Verlauf mit einem Maximum zwischen 55 und 60 Jahre und über 75 Jahre. Bei beiden Tumorentitäten überwog das männliche Geschlecht mit 74,4% bei den Nasopharynxkarzinomen und 70,6% bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen.

Die definitive Therapie der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten als kombinierte Radiochemotherapie mit der Leitsubstanz 5-Fluoruracil als Polychemotherapie in Verbindung mit Cisplatin oder Carboplatin oder als Monotherapie. Nur elf (27,5%) der Patienten erhielten aufgrund unterschiedlicher Gründe (fortgeschrittenes Alter, Nebenerkrankungen, Zeitpunkt der Behandlung) eine alleinige Radiotherapie. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom betrug 61 Monate. Zum Abschluss der Beobachtungszeit waren 18 Patienten verstorben, davon 14 tumorbedingt.

Bei den Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom erfolgte bei sieben (41,2%) Patienten eine operative Versorgung des Primärtumors gefolgt von einer adjuvanten Radiotherapie. Bei zehn (58,5%) Patienten wurde keine Operation durchgeführt und als definitive Therapiemaßnahme hauptsächlich eine kombinierte Radiochemotherapie, wiederum als Polychemotherapie mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin, durchgeführt.

Bei den Patienten mit einem sinunasalen Karzinom wurde bei sieben (41,2%) Patienten eine operative Versorgung des Tumors durchgeführt. Drei (3/17) Patienten erhielten eine komplette Tumorexzision im Sinne einer R0-Resektion, bei einem (1/17) dieser Patienten wurde der Tumor durch eine

Oberkieferresektion R0 entfernt, allerdings konnte bei dieser Operation aufgrund einer Exenteratio orbitae das Auge nicht mit erhalten werden. Eine subtotale Resektion (R2-Resektion) wurde bei vier (4/17) Patienten durchgeführt, dabei wurde ein Patient mit einer palliativen Tumorverkleinerung und einer NNH- Revision sowie nachfolgend durchgeführter Duraplastik mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt.

Hier betrug die mediane Überlebensrate 30,0 Monate. Sechs Patienten lebten zum Abschluss der Beobachtungszeit, elf Patienten sind im Auswertungszeitraum verstorben, acht davon tumorbedingt.

Als Akuttoxizitäten zeigten sich bei beiden Tumorentitäten hauptsächlich Veränderungen im Haut- und Schleimhautbereich in Form einer Dermatitis, Mukositis, Xerostomie und Ösophagitis.

Eine Dermatitis CTC°3 konnten wir bei 12,8% der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom feststellen. Eine Dermatitis CTC°2 entwickelte 52,9% des Patientengutes in der Gruppe mit den Nasennebenhöhlenkarzinomen. Jeweils 15,4% der Nasopharynxkarzinompatienten klagten über eine Mukositis CTC°3 und über eine Ösophagitis CTC°3. Bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen sahen wir bei zwei/17 Patienten eine Mukositis CTC°3 und bei einem/17 Patienten eine Ösophagitis CTC°3. Zwei/17 Patienten in der Gruppe der Nasennebenhöhlenkarzinomen hatten eine Xerostomie CTC°2, lediglich ein/17 Patienten eine Xerostomie CTC°3.

Die Mukositis trat bei den Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom signifikant häufiger bei einem Nikotinabusus und in höheren Tumorstadien auf. Patienten mit einem T3/4-Tumor entwickelten in 18,5% der Fälle eine Mukositis CTC °3.

Bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen konnten keine signifikant akuten Nebenwirkungen herausgearbeitet werden. Eine zusätzliche Chemotherapie zeigte zum Beispiel keinen Einfluß auf das Auftreten einer Mukositis, einer Xerostomie, einer Geschmacks- und Geruchsveränderung. Unabhängig von einer begleitenden Chemotherapiegabe waren auch die Speichelbildung und die Entwicklung einer Radiodermatitis

Schwerwiegende Langzeitnebenwirkungen traten nicht auf. Hauptsächlich ergaben sich wieder langfristige Veränderungen im Hautbereich als chronische Radiodermatitis und eine Xerostomie.

17 (43,6%) Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom und sieben (41,2%) Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom zeigten eine chronische Radiodermatitis. Eine lang anhaltende Xerostomie entwickelte sich bei 23 (59,0%) der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom und bei vier (4/17) der Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom.

Spätnebenwirkungen im Augenbereich zeigten sich bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen als langsamer Verlust der Sehkraft, hervorgerufen durch eine langsame Linsentrübung (Katarakt), allerdings beobachteten wir im Augenbereich keine gravierenden Folgen (Blindheit, Nekrosen).

Insgesamt konnten wir durch diese Arbeit nachweisen, dass die Rostocker Daten zu den Nasopharynx- als auch zu den Nasennebenhöhlenkarzinomen im Trend liegen und im Vergleich mit den

Literaturdaten die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich Therapiemodalitäten, Überleben und Therapietoxizitäten bestätigen. Aufgrund der allerdings geringen Patientenzahlen, besonders in der Gruppe der Nasennebenhöhlenkarzinome, zeigten sich teilweise unterschiedliche Ergebnisse. Zusätzlich erschwerte eine unzureichende oder fehlende Dokumentation in den vorliegenden Akten die Auswertungen. Mit größeren Patientenzahlen sowie einer längeren Nachbeobachtungszeit bleibt zu prüfen, ob die Ergebnisse homogener wären. Auch eine weitere Subgruppenanalyse wäre bei größerer Patientenanzahl wahrscheinlich möglich.

Für die Zukunft sind die Intensivierung der systemischen Therapie und besonders der Einsatz der targeted therapy sowie die Nutzung der IMRT erfolgsversprechend. Langfristige Ergebnisse und auch Spättoxizitäten müssen abgewartet werden.



## 6. Literaturverzeichnis

1. **Ahuja AT**, Leung SF, Teo P, Ying M, King W, Metreweli C:  
Submental metastases from nasopharyngeal carcinoma.  
Clin Radiol (1998); 54: 25-28
2. **Ali H**, Al-Sarraf M:  
Nasopharyngeal Cancer.  
Hematol Oncol Clin North Am (1999); 13: 837-847
3. **Armstrong RW**, Armstrong MJ, Yu MC, Henderson BE:  
Salted fish and inhalants as risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese.  
Cancer Res (1983); 43: 2967-2970
4. **Al-Sarraf M**, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskovic, Ager PJ:  
Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study.  
J Clin Oncol (1990); 8: 1342-1351
5. **Al-Sarraf M**, LeBlanc M, Giri PGS, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF:  
Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099.  
J Clin Oncol (1998); 16: 1310-1317
6. **Altun M**, Fandi A, Dupuis O, Cvitkovic E, Krajina Z, Eschwege F:  
Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UNCT): current diagnostic and therapeutic aspect.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1995); 32: 859-877
7. **Baujat B**, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, Kwong DL, Al-Sarraf M, Chi KH, Hareyama M, Leung SF, Thephamongkhon K, Pignon JP, MAC-NPC Collaborative Group:  
Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1.753 patients.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2006); 64: 47-56
8. **Bayer K**:  
Langzeitergebnisse nach Behandlung maligner Nasenhaupt- und Nasennebenhöhrentumoren.  
Inaugural- Dissertation (2005)
9. **Beckmann G**, Flentje M:  
Wo stehen wir bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms?  
Strahlenther Onkol (2003); 179: 283-291
10. **Bosch A**, Vallecillo L, Frias Z:  
Cancer of the nasal cavity.  
Cancer (1976); 37: 1458-1463
11. **Brinton LA**, Blot WJ, Fraumeni jr JF:  
Nasal cancer in the textile and clothing industries.  
B J Indust Med (1985); 42: 469-474
12. **Brinton LA**, Blot WJ, Becker JA, Winn DM, Browder JP, Farmer jr JC, Fraumeni jr JF:

- A case control study of cancer in the nasal cavity and paranasal sinuses.  
Am J Epidemiol (1984); 119: 896-906
13. **Bush SE**, Bagshaw MA:  
Carcinoma of the paranasal sinuses.  
Cancer (1982); 50: 154-158
  14. **Caglar M**, Ceylan E, Ozyar E:  
Frequency of skeletal metastases in nasopharyngeal carcinoma after initiation of therapy: should bone scans be used for follow-up?  
Nucl Med Commun (2003); 24: 1231-1236
  15. **Cantù G**, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, Squadrelli M, Battisti A, Pompilio M, Rossi M:  
Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg (2008); 134: 170-177
  16. **Carrillo JF**, Güemes A, Ramírez-Ortega MC, Oñate-Ocaña LF:  
Prognostic factors in maxillary sinus and nasal cavity carcinoma.  
Eur J Surg Oncol (2005); 31: 1206- 1212
  17. **Chan AT**, Teo PML, Leung TWT, Johnson PJ:  
The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma.  
Cancer (1998); 82: 1003-1012
  18. **Chan AT**, Teo PML, Leung TWT, Leung SF, Lee WY, Yeo W, Choi PHK, Johnson PJ:  
A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive in advanced nasopharyngeal carcinoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1995); 33: 569-577
  19. **Chen AM**, Daly ME, Bucci MK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Weinberg V, Garcia J, Lee NY, Kaplan MJ, El- Sayed I, Eisele DW, Fu KK, Phillips TL:  
Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: are we making improvement?  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2007); 69: 141-147
  20. **Chen CJ**, Liang KY, Chang YS, Wang YF, Hsieh T, Hsu MM, Chen JY, Liu MY:  
Multiple risk factors of nasopharyngeal carcinoma: epstein-barr virus, malarial infection, cigarette smoking and family tendency.  
Anticancer Res (1990); 10: 547-554
  21. **Cheng SH**, Liu TW, Jian JJM, Tsai SYC, Hao SP, Huang CHH, Liu MC, Yu B, Huang AT:  
Concomitant chemotherapy and radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma.  
Cancer J Sci Am (1997); 100-106
  22. **Cheng YJ**, Hildesheim A, Hsu MM, Chen IH, Brinton LA, Levine PH, Chen CJ, Yang CS:  
Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan.  
Cancer Causes Control (1999); 10: 201-207
  23. **Chi KH**, Chang YC; Guo WY, Leung MJ, Shiau CY, Chen SY, Wang LW, Lai YL, Hsu MM, Liang SL, Chang CH, Liu TW, Chin YH, Yen SH, Perng CH, Chen KY:  
A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002), 52: 1238-1244
24. **Chua DT**, Wei WI, Sham JS, Au GK:  
Capecitabine monotherapy for recurrent and metastatic nasopharyngeal cancer.  
Jpn J Clin Oncol (2008); 38: 244-249
  25. **Chua DT**, Wei WI, Wong MP, Sham JS, Nicholls J, Au GK:  
Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma.  
Head Neck (2008); 30: 863-867
  26. **Chua DT**, Sham JS, Hung KN, Leung LH, Au GK:  
Predictive factors of tumor control and survival after radiosurgery for local failures of nasopharyngeal carcinoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2006); 66: 1415-1421
  27. **Chua DT**, Sham JS, Au GK:  
Concurrent chemoradiation with cisplatin followed by adjuvant chemotherapy with ifosfamide, 5-fluoruracil, and leucovorin for stage IV nasopharyngeal carcinoma.  
Head Neck (2004); 26: 118-126
  28. **Chua DT**, Sham JS, Choy D, Kwong DL, Au GK, Kwong PW, Yau CC, Cheng AC, Wan KY:  
Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the Queen Mary Hospital experience.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2001); 49: 1219-1228
  29. **Cooper JS**, Lee H, Torrey M, Hochster H:  
Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the Intergroup experience.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2000); 47: 861-866
  30. **Cornelius CP**, Wollenberg B:  
Maligne Tumore der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen.  
MANUAL Kopf- Hals- Malignome, Tumorzentrum München (2003); 204-215
  31. **Cox JD**, Stetz J, Pajak TP:  
Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC):  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1995); 31: 1341-1346
  32. **Daly JM**, Hearne B, Dunaj J, LePorte B, Vikram B, Strong E, Green, M, Muggio F, Groshen S, DeCosse JJ:  
Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy.  
Am J Surg (1984); 148: 514-520
  33. **Daniilidis J**, Constantinidis J, Fountzilas G:  
Kombinierte Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom.  
HNO (2001); 49: 732-738
  34. **Decker DA**, Drelichman A, Al-Sarraf M, Crissman J, Reed ML:  
Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. A ten-year experience.  
Cancer (1983); 52: 602-605
  35. **Demers PA**, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorf U, Brinton LA, Colin D, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C,

- Merler E, Morcet JF, Preston-Martin S, Matos E, Rodella S, Vaughan TL, Zheng W, Vainio H:  
Wood dust and sinonasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies.  
*Am J Ind Med* (1995); 28: 151-166
36. **Dirix P**, Nuyts S, Geussens Y, Jorissen M, Vander Poorten V, Fossion E, Hermans R, Van den Bogaert W:  
Malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2007); 69: 1042-1050
  37. **Dörr W**, Zimmermann JS, Seegenschmiedt M:  
Nebenwirkungen in der Radioonkologie: Klinisches Kompendium.  
Münchener medizinische Taschenbücher (2000)
  38. **Dubey SP**, Murthy DP, Kaleh LK, Vele DD:  
Malignant tumours of the nasal cavity and the paranasal sinuses in a Melanesian population.  
*Auris Nasus Larynx* (1999); 57-64
  39. **Dulguerov P**, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T:  
Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress?  
*Cancer* (2001); 92: 3012-3029
  40. **Elser C**, Siu LL, Winkquist E, Agulnik M, Pond GR, Chin SF, Francis P, Cheiken R, Elting J, McNabola A, Wilkie D, Petrenciuc O, Chen EX:  
Phase II trial of Sorafenib in patients with recurrent or metastatic Squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma.  
*J Clin Oncol* (2007); 25: 3766-3773
  41. **Ensley JF**, Youssef E, Kim H, Yoo G:  
Locally advanced nasopharyngeal cancer.  
*Curr Treat Options Oncol* (2001); 2: 15-23
  42. **Epstein JB**, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P:  
Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer.  
*Head Neck* (2001); 23: 389-398
  43. **Epstein JB**, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, Osoba D:  
Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer.  
*Head Neck* (1999); 21: 1-11
  44. **Eutener S**, Sudhoff H, Bernal-Sprekelsen M, Theegarten D, Dazert S:  
Malignomas of the nasal cavity and the paranasal sinuses: clinical characteristic, therapy and prognosis of different tumor types.  
*Laryngorhinootologie* (2004); 83: 33-39
  45. **Faivre S**, Janot F, Armand JP:  
Optimal management of nasopharyngeal carcinoma.  
*Curr Opin Oncol* (2004); 16: 213-235
  46. **Fang FM**, Chien CY, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Lui CC, Huang TL, Huang HY:  
Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiotherapy-a longitudinal study.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2008); 72: 356-364

47. **Farias TP**, Dias FL, Lima RA, Kligerman J, de Sà S GM, Barbosa MM, Gonçalves FB:  
Prognostic factors and outcome for nasopharyngeal carcinoma.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg (2003); 129: 794-799
48. **Frazell EL**, Lewis JS:  
Cancer of the nasal cavity and accessory sinuses. A report of the management of 416 patients.  
Cancer (1963); 1293-1301
49. **Frommhold H**, Janson R, Scherholz K:  
Zur Strahlenbehandlung von Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen.  
Strahlentherapie (1978); 154: 813-819
50. **Fukuda K**:  
The recent mortality and incidence rate on cancer of the nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses.  
Gan No Rinsho (1985); 31: 1855-1857
51. **Garden AS**, Lippman SM, Morrison WH, Glisson BS, Ang KK, Geara F, Hong WK, Peters LJ:  
Does induction chemotherapy have a role in the management of nasopharyngeal carcinoma? Results of treatment in the era of computerized tomography.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1996); 36: 1005-1012
52. **Geara FB**, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Morrison WH, Peters LJ:  
Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival.  
Radiother Oncol (1997); 43: 53-61
53. **Gemeinsames Krebsregister** der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Hrsg.):  
Krebsinzidenz 2000 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters-Jahresbericht.  
Schriftenreihe des GKR, Berlin, 01/2004
54. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.**, Robert-Koch-Institut:  
Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends.  
6. überarbeitete Auflage 2008; Seite 12
55. **Grabenbauer GG**, Steininger H, Meyer M, Fietkau R, Brunner T, Heinkelmann P, Hornung J, Iro H, Spitzer W, Kirchner T, Sauer R, Distel L:  
Nodal CT density and tumor volume as prognostic factors after radiation therapy of stage 3/4 head and neck cancer.  
Radiother Oncol (1998); 47: 175-83
56. **Gras Cabrerizo JR**, Orus Dotu C, Monserrat Gili JR, Fabra Llopis JM, Leon Vintro X, De Juan Beltran J:  
Epidemiologic analysis of 72 carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses.  
Acta Otorrinolaringol Esp (2006); 57: 359-363
57. **Grégoire V**, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, Van Gestel D:  
Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer.  
Oncologist (2007); 12: 555-564
58. **Grüner A**, Grabenbauer GG, Rödel C, Weidenbecher M, Martus P, Iro H, Sauer R:  
Nasopharynxkarzinom: Nur Bestrahlung oder simultane Radiochemotherapie?  
Strahlenther Onkol (1999); 175: 591-596

59. **Guo GF**, Yang AK, Xie RH, Chen ZH, Wu QL, Ou SM, Liu WW, Xia LP, Chen MY, Zhang JX, Wu JH:  
Prognostic analysis of 151 patients with maxillary sinus malignant neoplasm.  
*Ai Zheng* (2004); 23: 1546-1550
60. **Hadfield EH**:  
A study of adenocarcinoma of the paranasal sinuses in woodworkers in the furniture industry.  
*Ann R Coll Surg Engl* (1970); 46: 301-319
61. **Harbo G**, Grau C, Bundgaard T, Overgaard M, Elbrønd O, Søgaaard H, Overgaard J:  
Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients.  
*Acta Oncol* (1997); 36: 45-50
62. **Hardell L**, Johansson B, Axelson O:  
Epidemiological study of nasal and nasopharyngeal cancer and their relation to phenoxy acid or chlorophenol exposure.  
*Am J Ind Med* (1982); 3: 247-257
63. **Hayes RB**, Kardaun WPF, de Bruyn A:  
Tobacco use in sinunasal cancer: a case-control study.  
*Br J Cancer* (1987); 56: 843-846
64. **Hayes RB**, Gerin M, Raatgever JW, de Bruyn A:  
Wood- related occupations, wood exposure, and sinonasal cancer.  
*Am J Epidemiol* (1986); 124: 569-577
65. **Hecht SS**, Hoffmann D:  
Tobacco-specific nitrosamines, an important of carcinogens in tobacco and tobacco smoke.  
*Carcinogenesis* (1988); 9: 875-884
66. **Heng DMK**, Wee J, Fong KW, Lian LG, Sethi VK, Chua ET, Yang TL, Tan HSK, Lee KS, Tan T, Chua EJ:  
Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma.  
*Cancer* (1999); 86: 1912-1920
67. **Hiesonmez A**, Andrieu MN, Karaka M, Kurtman C:  
Treatment outcome of nasal and paranasal sinus carcinoma.  
*J Otolaryngol* (2005); 34: 379-383
68. **Hildesheim A**, Dosemeci M, Chan CC, Chen CJ, Cheng YJ, Hsu MM, Chen IH, Mittl BF, Sun B, Levine PH, Chen JY, Brinton LA, Yang CS:  
Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2001); 10: 1145-1153
69. **Ho JH**, Huang DP, Fong YY:  
Salted fish and nasopharyngeal carcinoma in southern Chinese.  
*Lancet* (1978); 2: 626
70. **Hoppe BS**, Stegman LD, Zelefsky MJ, Rosenzweig KE, Wolden SL, Patel SG, Shah JP, Kraus DH, Lee NY:  
Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting-the MSKCC experience.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2007); 67: 691-670

71. **Hsiung CY**, Yorke ED, Chui CS, Hunt MA, Ling CC, Huang EY, Wang CJ, Chen HC, Yeh SA, Hsu HC, Amols HI:  
Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three dimensional conformal radiotherapy for boost and salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002); 53: 638-647
72. **Hsu MM**, Huang SH, Lynn TC, Hsieh T, Tu SM:  
The survival of patients with nasopharyngeal carcinoma.  
Otolaryngol Head Neck Surg (1982); 90: 289-295
73. **Huang SH**:  
Nasopharyngeal cancer: a review of 1.605 patients treated radically with cobalt 60.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1980); 6: 401-407
74. **Jansen EP**, Keus RB, Hilgers FJ, Haas RL, Tan IB, Bartelink H:  
Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favour survival in paranasal sinus carcinoma?  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2000); 48: 27-35
75. **Jiang GL**, Morrison WH, Garden AS, Geara F, Callendar D, Goepfert H, Ang KK:  
Ethmoid sinus carcinoma: natural history and treatments results.  
Radiother Oncol (1998); 49: 21-27
76. **Kalogera-Fountzila AK**, Kosmidis P, Bacoyiannis C, Nicolaou A, Samantas E, Briassoulis E, Pavlidis N, Skarlos D, Daniilidis J, Fountzilas G:  
Prognostic factors influencing complete response to treatment and survival of patients with nasopharyngeal cancer.  
Anticancer Res (1998); 18: 587-594
77. **Kam MKM**, Leung SF, Zee B, Chau RMC, Suen JJS, Mo F, Lai M, Ho R, Cheung KY, Yu BKH, Chiu SKW, Choi PHK, Teo PML, Kwan WH, Chan ATC:  
Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients.  
J Clin Oncol (2007); 25: 4873-4879
78. **Katz TS**, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB:  
Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses.  
Head Neck (2002); 24: 821-829
79. **Le QT**, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR:  
Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2000); 46: 541-549
80. **Le QT**, Fu KK, Kaplan M, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR:  
Treatment of maxillary sinus carcinoma: a comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems.  
Cancer (1999); 86: 1700-1711
81. **Lee AW**, Chan DK, Fowler JF, Poon YF, Foo W, Law SC, O SK, Tung SY, Chapell R:  
Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma.  
Radiother Oncol (1995); 36: 24- 31
82. **Li YH**, Wang FH, Jiang WQ, Xiang XJ, Deng YM, Hu GQ, Xu DM, Chen Y, Lin Q, He YJ:  
Phase II study of capecitabine and cisplatin combination as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma.  
Cancer Chemother Pharmacol (2008); 62: 539- 544

83. **Liang Y**, Gao JM, Hu WH, Gao YH, Xie FY:  
Long-term efficacy of induction chemotherapy plus concurrent radiochemotherapy on advanced nasopharyngeal carcinoma.  
*Ai Zheng* (2007); 26: 885- 889
84. **Lin JC**, Jan JS, Chen KY, Hsu CY, Liang WM, Wang WY:  
Outpatient weekly 24-hour infusional adjuvant chemotherapy of cisplatin, 5-fluoruracil, and leucovorin for high-risk nasopharyngeal carcinoma.  
*Head Neck* (2003); 25: 438-450
85. **Lin TM**, Chen KP, Lin CC, Hsu MM, Tu SM, Chiang TC, Jung PF, Hirayama T:  
Retrospective study on nasopharyngeal carcinoma.  
*J Natl Cancer Inst* (1973); 51: 1403-1408
86. **Lin XP**, Zhao C, Chen MY, Fan W, Zhang X, Zhi SF, Liang PY:  
Role of (18)F-FDG PET/CT in diagnosis and staging of nasopharyngeal carcinoma.  
*Ai Zheng* (2008); 27: 974- 978
87. **Luce D**, Leclerc A, Bégin D, Demers PA, Gérin M, Orlowski E, Kogevinas M, Belli S, Bugel I, Bolm-Audorff, Brinton LA, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W, Boffetta P :  
Sinonasal cancer and occupational exposure: a pooled analysis of 12 case-control studies.  
*Cancer Causes Control* (2002); 13: 147-157
88. **Mabuchi K**, Bross DS, Kessler II:  
Cigarette smoking and nasopharyngeal carcinoma.  
*Cancer* (1985); 55: 2874-2876
89. **Mannetje A**, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bégin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, Leclerc A, Magnani C, Merler E, Tobias A, Boffetta P:  
Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men.  
*Am J Ind Med* (1999); 36: 101-107
90. **Marcial VA**, Hanley JA, Chang C, Davis LW, Moscol JA:  
Split-course radiation therapy of carcinoma of the nasopharynx: results of a national collaborative clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1980); 6: 409-414
91. **Marks JE**, Phillips JL, Menck HR:  
The National Cancer Data base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma.  
*Cancer* (1998); 83: 582-588
92. **Million RR**, Cassisi NJ, Witter RE:  
Cancer of the head and neck-nasal vestibule, nasal cavity, and paranasal sinuses.  
In De Vita, Hellmann S, Rosenberg SA, (eds), *Cancer-Principales and Practice of Oncology* (1985); 477-478
93. **Mostafa E**, Nasar MN, Rabie NA, Ibrahim SA, Barakat HM, Rabie AN:  
Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma.  
*J Egypt Natl Canc Inst* (2006); 18: 348- 356
94. **Muir CS**, Nectoux J:  
Descriptive epidemiology of malignant neoplasm of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses.



Clin Otolaryngol Allied Sci (1980); 5: 195-211

95. **Münter MW**, Debus J, Hof H, Nill S, Häring P, Bortfeld T, Wannenmacher M:  
Inverse treatment planning and stereotactic intensity-modulated radiation therapy (IMRT) of the tumor and lymph node levels for nasopharyngeal carcinomas. Description of treatment technique, plan comparison, and case study. *Strahlenther Onkol* (2002); 178: 517-523
96. **Oh YT**, Kim CH, Choi JH, Kang SH, Chun M:  
Sensory neural hearing loss after concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* (2004); 72: 79-82
97. **Okita J**, Hatta C, Terada T, Saeki N, Ogasawara H, Kakibuchi M, Kamikonya N, Sakagami M:  
Concurrent chemo-radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* (2004); 31: 43-47
98. **Özyar E**, Gurkaynak M, Yildiz F, Atahan L:  
Non-metastatic stage IV nasopharyngeal carcinoma patients: analysis of the pattern relapse and survival. *Radiother Oncol* (2004); 72: 71-78
99. **Padovani L**, Pommier P, Clippe S, Martel-Lafay I, Malet C, Poupart M, Zrounba P, Ceruse P, Desmes S, Carrie C, Montbarbon X, Ginestet C:  
Three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma: clinical results for 25 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2003); 56: 169-176
100. **Palazzi M**, Guzzo M, Bossi P, Tomatis S, Cerrotta A, Cantú G, Locati LD, Licita L:  
Regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term outcome after sequential chemotherapy and radiotherapy. *Tumori* (2004); 90: 60-65
101. **Papavasiliou CG**:  
Cancer of the nasopharynx. Incidence, clinical course and results of therapy: a report from Greece. *Clin Radiol* (1974); 25: 409-414
102. **Preś K**, Pośpiech L, Krecicki T, Nadolska B, Kubacka M, Zatoński T, Jabłonka A, Piechnik-Resler D, Jankowska-Konsur A:  
Malignant neoplasm of nose and paranasal sinuses in Lower Silesia in years 1992-2001. *Wiad Lek* (2006); 59: 797-800
103. **Qin DX**, Hu YH, Yan JH, Xu GZ, Cai WM, Wu XL, Cao DX, Gu XZ:  
Radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma-analysis of 1.379 patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* (1988); 10: 217-219
104. **Richter E**:  
Spätfolgen bei ausschließlich bestrahlten und geheilten Patienten mit malignen Epipharynx Tumoren. *Nasopharynx Tumoren. Sonderbände zur Strahlentherapie* (1984); Bd. 78: 58-68
105. **Roth SL**, Sack H, Bertram G:  
Strahlentherapeutische Technik und Ergebnisse beim Nasopharynxkarzinom an der Kölner Universitätskliniken von 1974 bis 1985. *Strahlenther Onkol* (1989); 165: 633-640

106. **Samant S**, Kruger E:  
Cancer of the paranasal sinuses.  
Curr Oncol Rep (2007); 9: 147-151
107. **Sanguineti G**, Geara FB, Garden AS, Tucker SL, Ang KK, Morrison WH, Peters LJ:  
Carcinoma of the Nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997); 37: 985-996
108. **Schwachofer JHM**, Crooijmans RPMA, Hoogenhout J, Kal HB, Theeuwes AGM:  
Effectiveness in inhibition of recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin: influence of treatment sequence.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1991); 20: 1235-1241
109. **Shanmugaratnam K**:  
Nasopharyngeal carcinoma: epidemiology, histopathology and aetiology.  
Ann Acad Med Singapore (1980); 9: 289-295
110. **Shi W**, Pataki I, MacMillian C, Pintilie M, Payne D, O'Sullivan B, Cummings BJ, Warde P, Liu FF:  
Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma.  
Cancer (2002); 94: 1997-2006
111. **Simons MJ**, Wee GB, Goh EH, Chan SH, Shanmugaratnam K, Day NE, de-Thé G:  
Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. Increased risk in Chinese of nasopharyngeal carcinoma associated with a Chinese-related HLA profile (A2, Singapore 2):  
J Natl Cancer Inst (1976); 57: 977-980
112. **Souhami L**, Rabinowits M:  
Combined treatment in carcinoma of the nasopharynx.  
Laryngoscope (1988); 98: 881-883
113. **Sriamporn S**, Vatanasapt V, Pisani P, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsri V:  
Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Northeastern Thailand.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (1992); 1: 345-348
114. **Sultanem K**, Shu HK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, Fu KK:  
Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: The University of California-San Francisco Experience.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2000); 48: 711-722
115. **Sun Y**, Mao YP, Ma J, Huang J, Tang LL, Wang Y, Liu LZ, Lu TX:  
Influence of magnetic resonance imaging on the staging system of nasopharyngeal carcinoma.  
Ai Zheng (2007); 26: 158-163
116. **Taheri-Kadkhoda Z**, Björk-Eriksson T, Nill S, Wilkens JJ, Oelfke U, Johansson KA, Huh PE, Mütter M:  
Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons.  
Radiat Oncol (2008); 3: 4
117. **Tan EH**, Chua ET, Wee J, Tan T, Fong KW, Ang PT, Lee KS, Lee KM, Khoo-Tan HS, Leong SS, Ong YK, Foo KF, Sethi VK, Chua EJ:  
Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in asian patients with nasopharyngeal carcinoma: toxicities and preliminary results.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1999); 45: 597-601

118. **Tang SGJ**, Lin FJ, Chen MS, Liaw CC, Leung WM, Hong JH:  
Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a multivariate analysis.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1990); 19: 1143-1149
119. **Teo P**, Yu P, Lee WY, Leung SF, Kwan WH, Yu KH, Choi P, Johnson PJ:  
Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computed tomography.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1996); 36: 291-304
120. **Teo PM**, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, Lee WY, Chau RM, Yu PK, Johnson PJ:  
Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2000); 48: 1311-1322
121. **Teo PML**, Leung TWT, Chan ATC, Yu P, Lee WY, Leung SF, Kwan WH, Johnson P:  
Retrospective study of the use of cisplatinum-5-fluoruracil neoadjuvant chemotherapy cervical-node-positive nasopharyngeal carcinoma (NPC).  
Eur J Cancer B Oral Oncol (1995); 31B: 373-379
122. **Thiel HJ**:  
Der Stellenwert der Radiotherapie bei der Behandlung von Nasennebenhöhrentumoren.  
Strahlenther Onkol (1989); 165: 425-436
123. **Thiel HJ**, Fietkau R, Sauer R:  
Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients.  
Recent Results Cancer Res (1988); 108: 205-226
124. **Tian Y**, Chua DT, Sham JS:  
Concomitant chemo-radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.  
Zhonghua Zhong Liu Za Zhi (2005); 27: 429-431
125. **Turner SL**, Tiver KW, Tiver BS:  
Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1993); 27: 371- 377
126. **Wittekind CH**, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg).UICC:  
TNM-Klassifikation maligner Tumoren  
6. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (2002)
127. **Van Bokhorst- de van der Schueren MAE**, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik DJ, Quak JJ, Van Leeuwen PAM:  
Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial.  
Clin Nutr (2000); 19: 437-444
128. **Vaughan TL**, Shapiro JA, Burt RD, Swanson GM, Berwick M, Lynch CF, Lyon JL:  
Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (1996); 5: 587-593
129. **Vikram B**, Strong EW, Manolatos S, Mishra UB:  
Improved survival in carcinoma of the nasopharynx.  
Head Neck Surg (1984); 7: 123-128

130. (No authors listed) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy Cisplatin, Epirubicin, Bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV ( $\geq$  N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group: VUMCA I Trial.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1996); 35: 463-469
131. **Waldron J**, Tin MM, Keller A, Lum C, Japp B, Sellmann S, van Prooijen M, Gittermann L, Blend R, Payne D, Liu FF, Warde P, Cummings B, Pintilie M, O'Sullivan B:  
Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma.  
Radiother Onkol (2003); 68: 153-161
132. **Wee J**, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, Chua ET, Yang E, Lee KM, Fong KW, Tan HS, Lee KS, Loong S, Sethi V, Chua EJ, Machin D:  
Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety.  
J Clin Oncol (2005); 23: 6730-6738
133. **Wong ASC**, Soo RA, Lu JJ, Loh KS, Tan KS, Hsieh WS, Shakespeare TP, Chua ET, Lim HL, Goh BC:  
Paclitaxel, 5-fluoruracil and hydroxyurea concurrent with radiation in locally advanced nasopharyngeal carcinoma.  
Ann Oncol (2006); 17: 1152-1157
134. **Wu SX**, Chua DT, Deng ML, Zhai C, Li FY, Sham JS, Wang HY, Bao Y, Gao Y, Zeng ZF:  
Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2007), 69: 761-769
135. **Wu Y**, Hu WH, Xia YF, Ma J, Liu MZ, Cui NJ:  
Quality of life of 192 disease-freely survival nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy.  
Ai Zheng (2005); 24: 1376-1383
136. **Wustrow J**, Rudert H, Diercks M, Beigel A:  
Squamous epithelial carcinoma and undifferentiated carcinoma of the inner nose and paranasal sinuses.  
Strahlenther Onkol (1989); 165: 468-473
137. **Yu KH**, Leung SF, Tung SY, Zee B, Chua DTT, Sze WM, Law SCK, Kam MKM, Leung TW, Sham JST, Lee AWM, Au JSK, Hui EP, Sze WK, Cheng ACK, Yau TK, Ngan RKC, Wong FCS, Au GKH, Chan ATC:  
Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group.  
Head Neck (2005); 27: 397-405
138. **Yu MC**, Mo CC, Chong WX, Yeh FS, Henderson BE:  
Preserved foods and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Guangxi, China.  
Cancer Res (1988); 48: 1954-1959
139. **Yuan JM**, Wang XL, Xiang YB, Gao YT, Ross RK, Yu MC:  
Non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China.

Int J Cancer (2000); 85: 364-369

140. **Zheng XK**, Ma J, Chen LH, Xia YF, Shi YS:  
Dosimetric and clinical results of the three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma.  
Radiat Oncol (2005); 75: 197-203
141. **Zhu K**, Levine RS, Brann EA, Gnepp DR, Baum MK:  
A population-based case-control study of the relationship between cigarette smoking a and nasopharyngeal cancer (United States).  
Cancer Causes Control (1995); 6: 507-512

## 7. Thesen

1. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Krankheitsverläufe von 39 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom und 17 Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom, die im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2002 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie an der Universität Rostock behandelt wurden.
2. 28 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom erhielten simultan zur Bestrahlung eine Chemotherapie vorwiegend als Polychemotherapie mit der Leitsubstanz 5-FU, elf (28,2%) Patienten wurden alleinig bestrahlt. Bei den sinunasalen Karzinomen stand die Operation im Vordergrund, sieben (41,2%) Patienten erhielten eine operative Versorgung ihres Primärtumores. Zehn (58,5%) Patienten erhielten als definitive Therapie eine Bestrahlung zusammen mit einer simultanen Polychemotherapie mit 5-FU.
3. Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv die tumorspezifischen Daten als auch die einzelnen Therapiemodalitäten aufzuführen, Aussagen über die Effektivität der Behandlung, Therapietoxizitäten und Überlebenszeiten in Abhängigkeit von unterschiedlichen Prognosefaktoren herauszuarbeiten und diese Ergebnisse mit der nationalen und internationalen Literatur zu vergleichen.
4. Als häufigste akute Nebenwirkungen traten sowohl bei den Nasopharynxkarzinomen als auch sinunasalen Karzinome Toxizitäten im Haut- und Schleimhautbereich auf. Die akute Mukositis °3 zeigte bei den Nasopharynxkarzinomen eine deutliche Abhängigkeit vom Rauchverhalten und vom Tumorstadium. Sie kam signifikant häufiger bei einem Nikotinabusus und in höheren Tumorstadien vor. Schwerwiegende Spätnebenwirkungen im Augenbereich konnten bei den behandelten Patienten mit einem sinunasalen Karzinom nicht beobachtet werden.
5. Bei 7/17 (41,2%) der Patienten mit einem sinunasalen Karzinom wurde eine Operation durchgeführt, in 3/17 (17,6%) der Fälle erfolgte eine komplette mikroskopische (R0) Resektion. Bei 4/17 (23,5%) der Patienten konnte der Tumor nur mit einem makroskopischen Tumorrest operiert werden.
6. Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom erreichten eine Rate an kompletten Remissionen von 46,2%, die Rate von partiellen Remissionen war mit 33,3% deutlich niedriger. Nach Behandlung der sinunasalen Karzinome wurde eine Rate an kompletten Remissionen von 29,4% erreicht.

7. Zum Ende der Nachbeobachtungszeit lebten noch 22 Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom, 13 Patienten waren tumorbedingt verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 61,0 Monate.  
Bei den Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom waren bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit acht Patienten an ihrem Tumor verstorben, die mediane Überlebenszeit betrug 30,0 Monate.
8. Patienten mit einem Nasennebenhöhlenkarzinom hatten einen signifikanten Überlebensvorteil im N0-Stadium gegenüber einem N+-Stadium. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte bei der multivariaten Analyse kein unabhängiger Prognosefaktor für die sinunasalen Karzinome gefunden werden.
9. Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom, die einen Gewichtsverlust vor Beginn der Behandlung hatten, überlebten im Median 23 Monate, Patienten ohne Gewichtsverlust vor Therapie überlebten im Median 78 Monate ( $p=0,0013$ ).
10. In einem höheren Lebensalter ( $> 60$  Jahre) wiesen Patienten bei den Nasopharynxkarzinomen eine geringere mediane Überlebenszeit auf als jüngere Patienten ohne eine Signifikanz. Bei den Nasennebenhöhlenkarzinomen konnten wir diese Verteilung nicht feststellen.
11. Besondere Aufmerksamkeit muss in zukünftigen -möglichst randomisierten Studien- auf die Behandlung älterer Patienten gelegt werden. Es bleibt zu prüfen, ob altersorientierte Therapieregimes angepasst an Komorbiditäten und Aktivitätsscores oder eine mögliche Intensivierung der Behandlung ohne größere Erhöhung der Therapietoxizitäten zu einer Prognoseverbesserung führen und inwieweit eine Modifikation der supportiven Maßnahmen den Therapieausgang verändern. Ein erhöhtes Augenmerk sollte auf die Patientenbedürfnisse- und Besonderheiten gelegt werden.

**Danksagung**

Herr Professor Rainer Fietkau betreute meine Arbeit mit viel Anteilnahme und Verständnis. Dafür sowie für die mir erteilten wertvollen Anregungen und Hinweise danke ich ihm.



## 8. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Bleo	Bleomycin
Ca	Karzinom
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CR	Komplette Remission
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
5-FU	5-Fluoruracil
G	Grading
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IMRT	intensität modulierte Radiotherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
NC	No change
OP	Operation
PE-Ca v.	Plattenepithelkarzinom verhornend
PE-Ca nv.	Plattenepithelkarzinom nicht verhornend
PR	Partielle Remission
PET	Positionsemissionstomography
R	Resektionstatus
R0	Operationsränder histologisch tumorfrei
R1	mikroskopischer Tumorrest
R2	makroskopischer Tumorrest
RCT	Radiochemotherapie
Rö	Röntgen
RT	Radiotherapie
Tab.	Tabelle
TNM	T=primary tumor, N=regional lymph nodes, M=distant metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLR	Überlebensrate
WHO	World Health Organisation